第三篇Cardiovascular-Renal Drugs

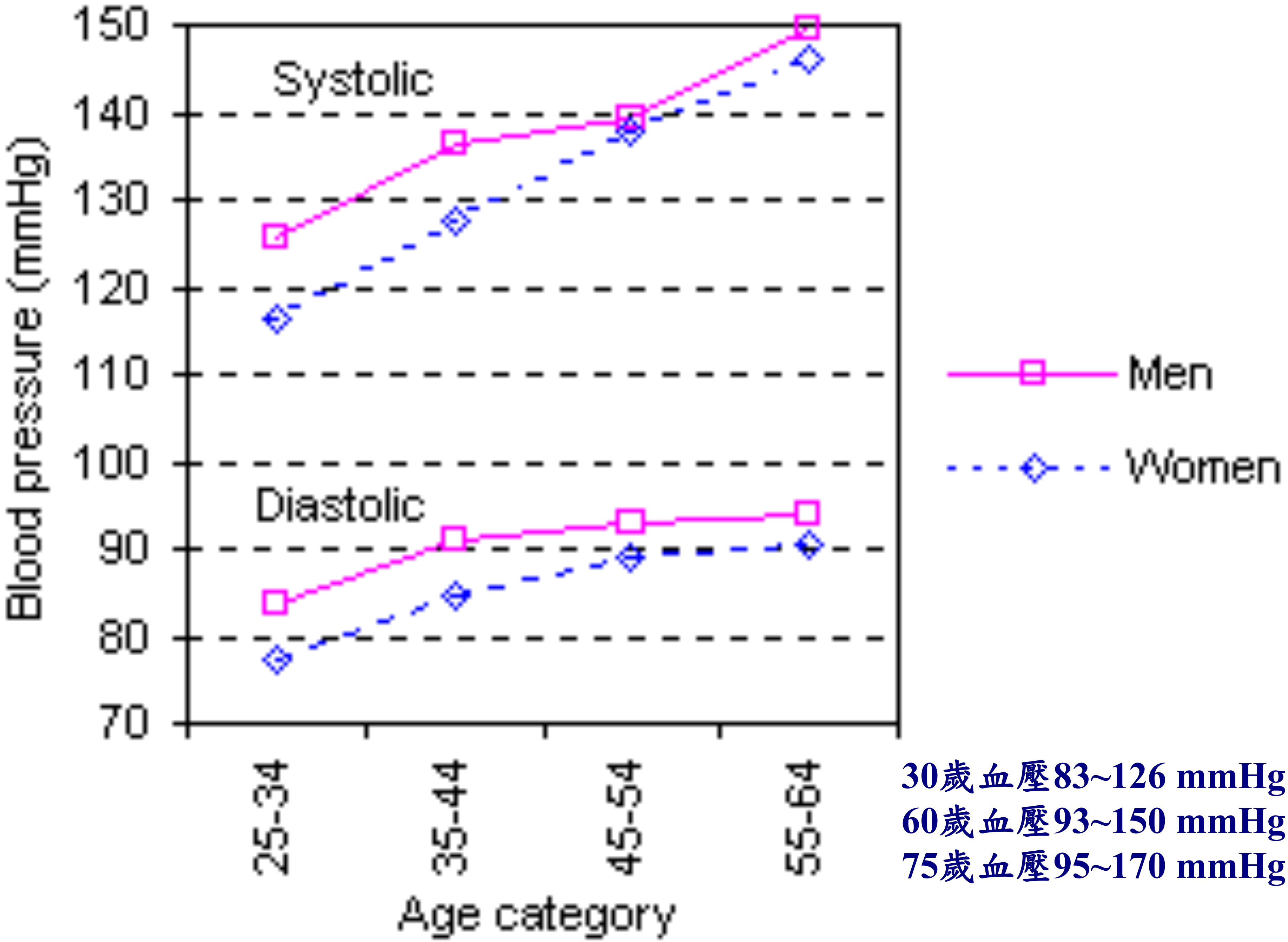
第11章Antihypertensive Agents

第11章 Antihypertensive Agents

- 何謂血壓blood pressure
  - 血液加諸於每單位面積之血管壁的力量
  - 體內各種血管（動脈、靜脈、微血管）都有維持體循環恆定的壓力
  - 但通常所指的血壓為—動脈的壓力
- BP=CO × PVR

  Cardiac output.CO

  Peripheral vascular resistance.PVR
- 2000年美國成年人28%有高血壓
- 高血壓之盛行率與年齡、教育有關



30歲血壓83~126 mmHg
60歲血壓93~150 mmHg
75歲血壓95~170 mmHg

- 盛行率（prevalence）
  - 定義
    - 描述某一個時間內，族群中所有現存病例數與所有總人口數的比值。
  - 公式
    - 病例數/總人口
- 發生率（incidence）
  - 定義
    - 決定疾病流行的方法之一，是描述某一特定時間內，新得病的人數與所有可能發生疾病的總人數之比值
  - 公式
    - 一段時間內某病新發生之病例數/此段時間內之總人口

- 範例：2005年甲地之總人口數為500,000人，該年內共計有1000個糖尿病個案，其中有100個個案是在當年新被診斷出來的，則該年內此地區糖尿病的發生率與盛行率為多少？
  - 發生率=100/500000=0.0002
  - 盛行率=1000/500000=0.002
- 死亡率（mortality）
  - 定義：該地區一年內死亡人數與該年內年中人數之比值，以千分率（0/00）表示之。
  - 公式：（一年內死亡人數/年中總人口數）x 1000
  - 死亡率的大小可反應出該地區的衛生醫療情形、民眾的健康狀況的程度，是一個國家衛生水準和社會福利制度是否進步的重要指標。

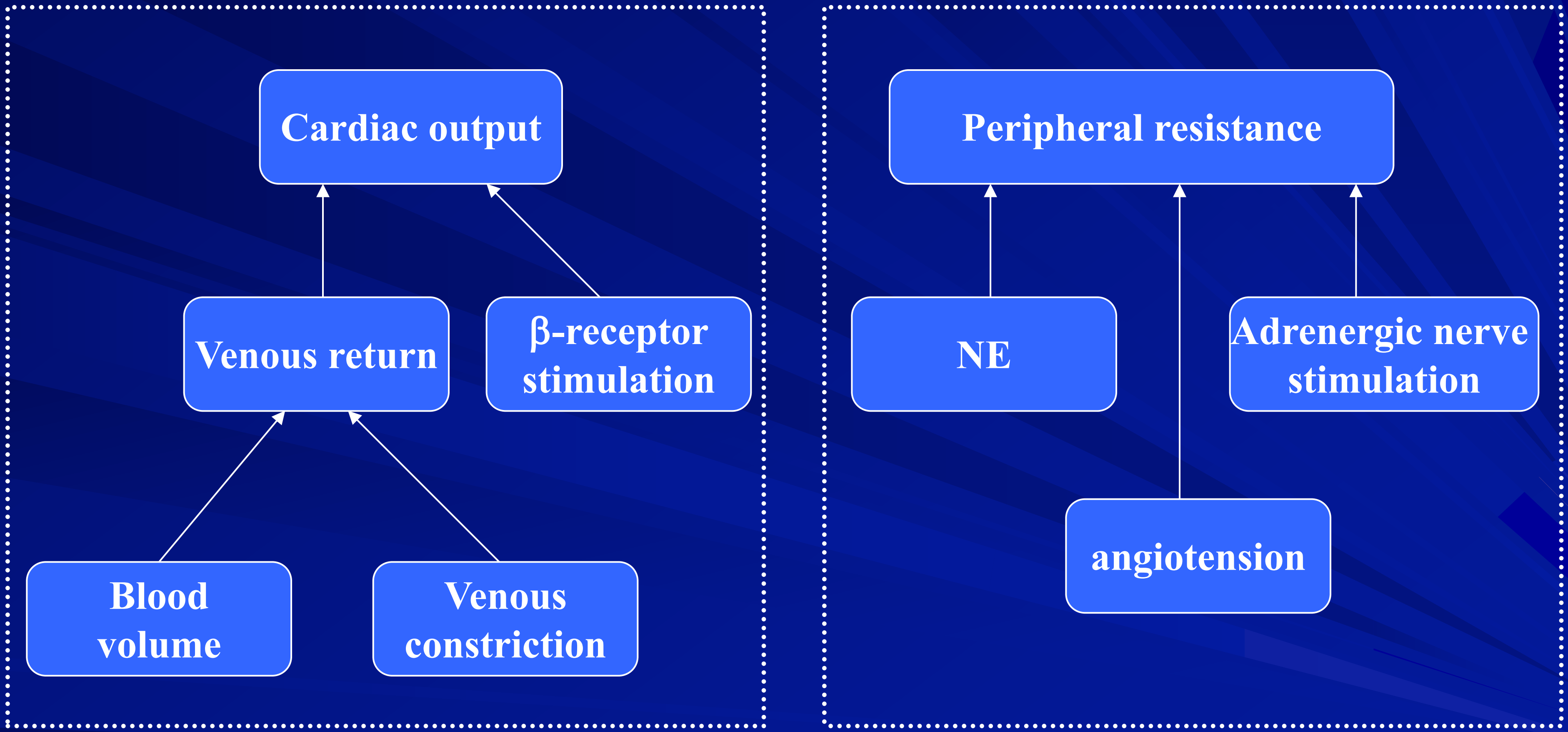
Hypertension and regulation of B.P
高血壓與血壓調節

- 診斷diagnosis
  - 高血壓通常沒有症狀
  - 高血脂病、糖尿病、腎臟、心臟及腦血管受損等會引起高血壓
  - 根據2004 Joint National Committee血壓之分類

2004		
Classification of blood pressure（JNC VII）		
	Systolic BP, mm Hg	Diastolic BP, mm Hg
Normal	<120	And<80
Prehypertension	120-139	Or 80-89
Stage 1 hypertension	140-159	Or 90-99
Stage 2 hypertension	>160	Or>100
Adapted form JNC Vll		

- 影響血壓的因素：
  - 一天之中，早晨起床時血壓最低，晚餐前後最高
  - 多數人的右手，血壓比左手略高
  - 炎熱時血壓降低，寒冷時則升高
  - 此外，種族、年齡、體重、運動、情緒、飲食、抽菸、以及某些疾病都會影響血壓。

$$B.P. = C.O. \times P.R.$$



	低血糖昏迷	糖尿病性昏迷
皮膚	灰白、濕	潮紅、乾
舌	濕	乾
呼吸	無ACETONE味	有丙酮味
脈搏	實、快	弱、快
尿	無糖、KETONE	有糖、KETONE BODY
血壓	正常、上升	降低
血糖	<700 mg/l	>2000 mg/l
自主神經	心跳↑、出汗、顫抖	
副交感神經	噁心、飢餓	

高血壓之病因

- Etiology of hypertension
  - 一、Primary（essential hypertension）
    - 原因不明，此類佔90%
    - 大多數人，除了偶而有頭痛、耳鳴、後頸僵硬之外，平時無明顯症狀。
    - 雖其真正原因不明，但有幾個因素有關：遺傳、肥胖、多鹽飲食、抽煙、精神壓力、年齡加大、冬天。
    - 其機轉可能與頸動脈竇上的感壓受體baroreceptor reflex、-renin-angiotensin-aldosterone systen等有關

二、Secondary hypertension

- 有特殊病因所引起的，此類佔10%

1. Renal hypertension（實質性腎病變 renal parenchymal）2-3%
   - 多囊性腎疾病 polycystic kidney
   - 慢性腎盂炎chronic pyelonephritis
   - 急慢性腎絲球炎acute,chronic glomerulonephritis
   - Renal vascular 腎血管1-2%
   - 腎血管狹窄stenosis of renal artery
   - 腎梗塞renal infarction
   - 腎動脈血管硬化renal arteriosclerosis
   - 糖尿病腎病變diabetic nephropathy

2. Endocrine hypertension
   - Primary aldosteronism 0.3%，因mineralocorticoid（aldosterone）過高引起的。
   - Cushing disease <0.1%，因glucocorticoid 過高引起的
   - 親鉻細胞瘤pheochromocytoma<0.1%，因分泌大量epinephrine或norepinephrine引起的
3. 其他
   - 主動脈狹窄 coarctation of aorta 0.2%
   - Oral contraceptive induce 2-4%
   - 懷孕子癇 eclampsia

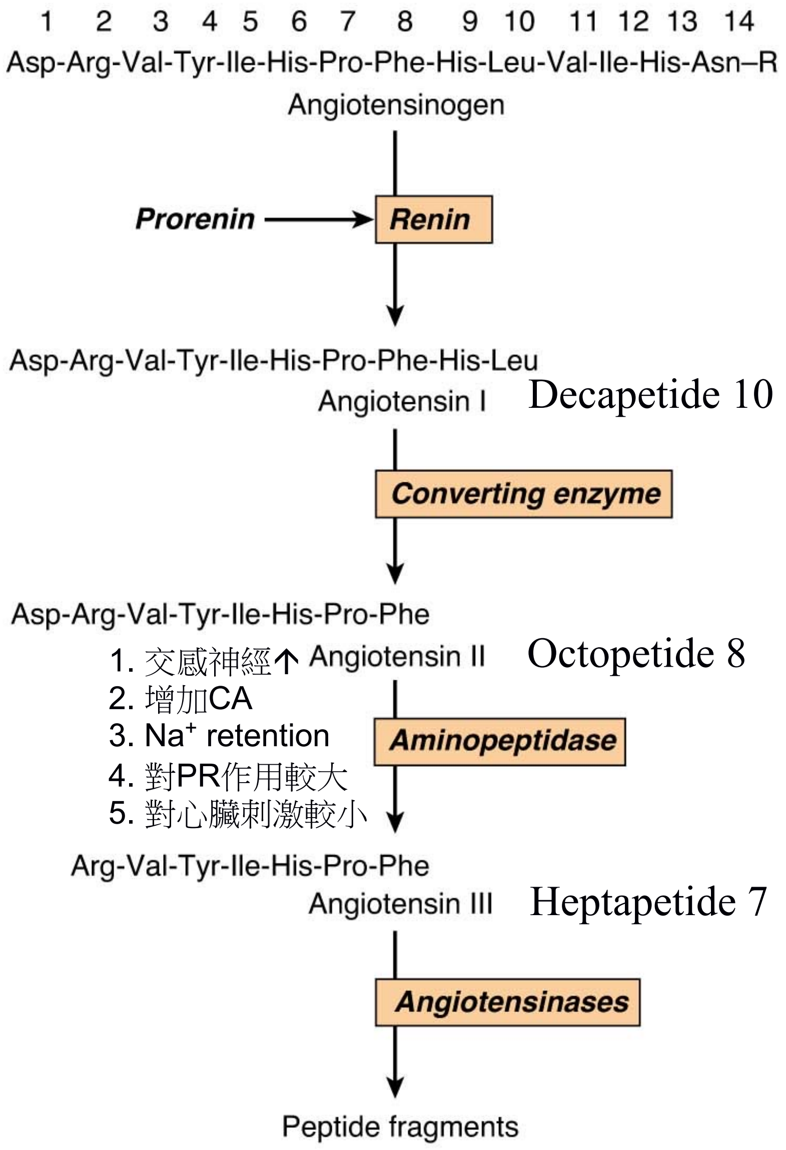
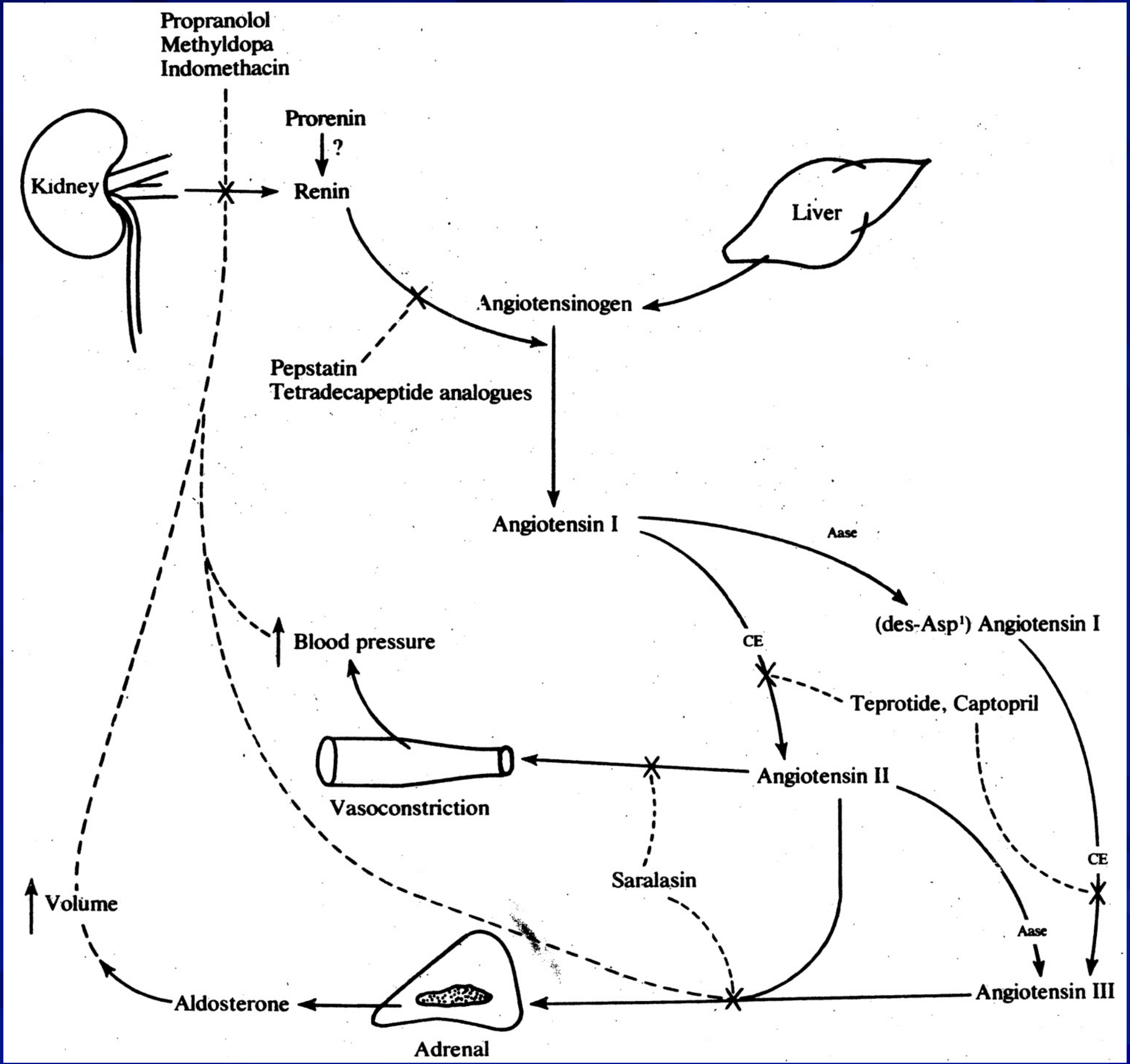


FIGURE 17–1 Chemistry of the renin-angiotensin system. The amino acid sequence of the amino terminal of human angiotensinogen is shown. R denotes the remainder of the protein molecule. See text for additional steps in the formation and metabolism of angiotensin peptides.



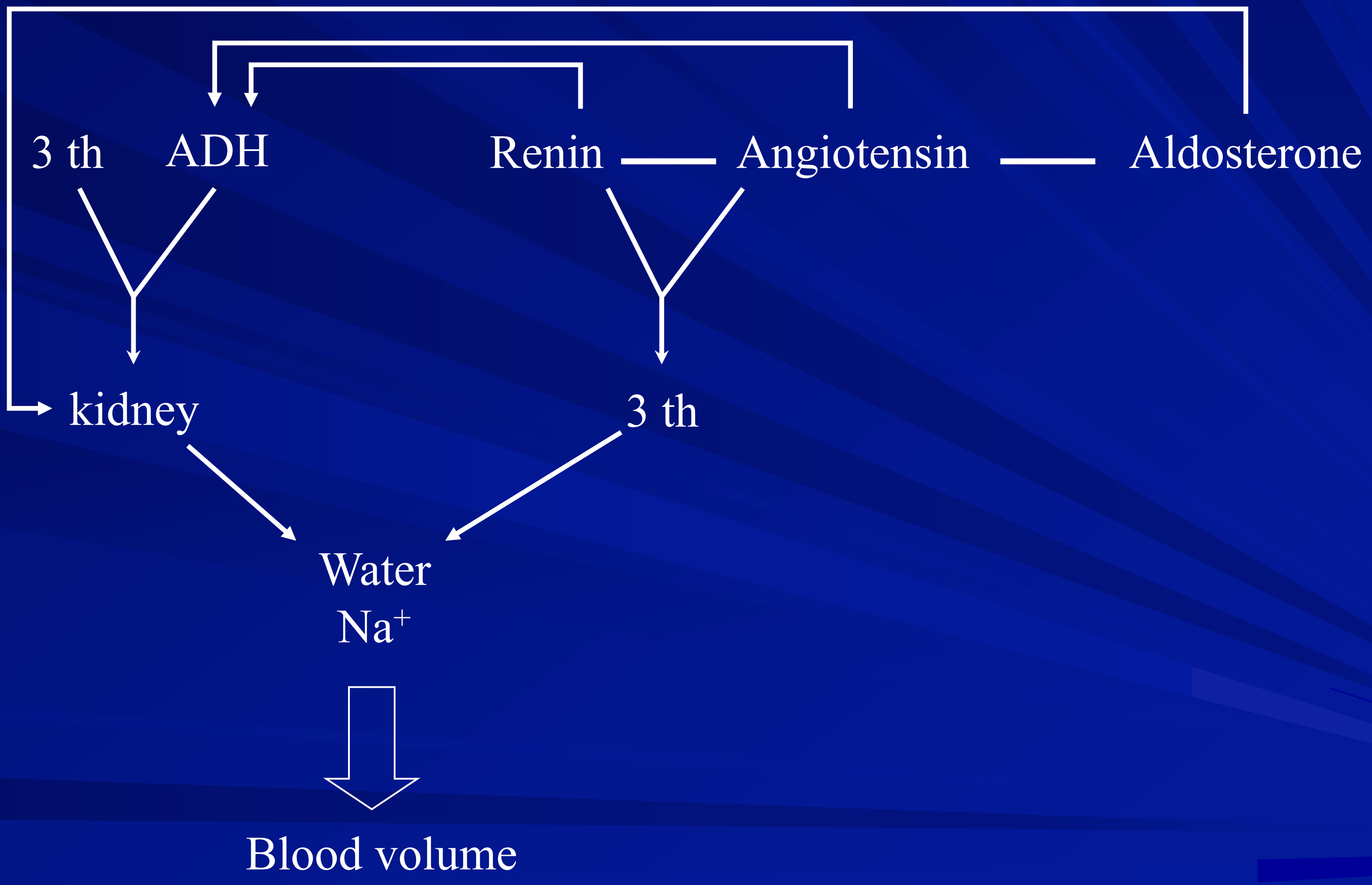
Agents that inhibit the rennin-angiotensin system and points at which they act.
CE=converting enzymes: Aase = aspartylaminopeptidase

醛固酮

腎對鈉之再吸收 → 血鈉↑ → 口渴 → 血容積↑ → 血輸出↑ → 血壓↑

增加腎對鉀之排出 → 低血鉀症 → 肌肉無力

§ 3th mechanism



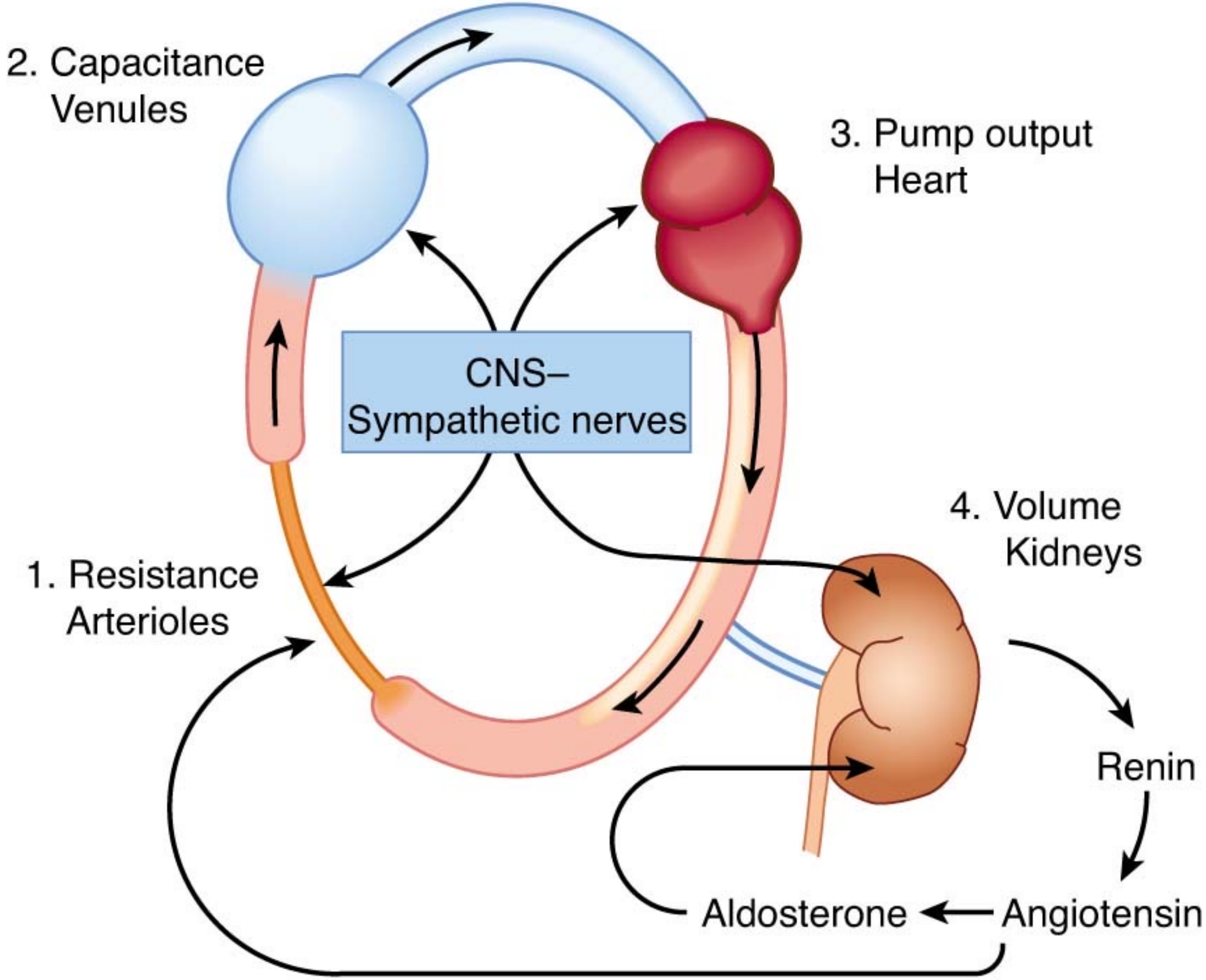


FIGURE 11–1 Anatomic sites of blood pressure control.

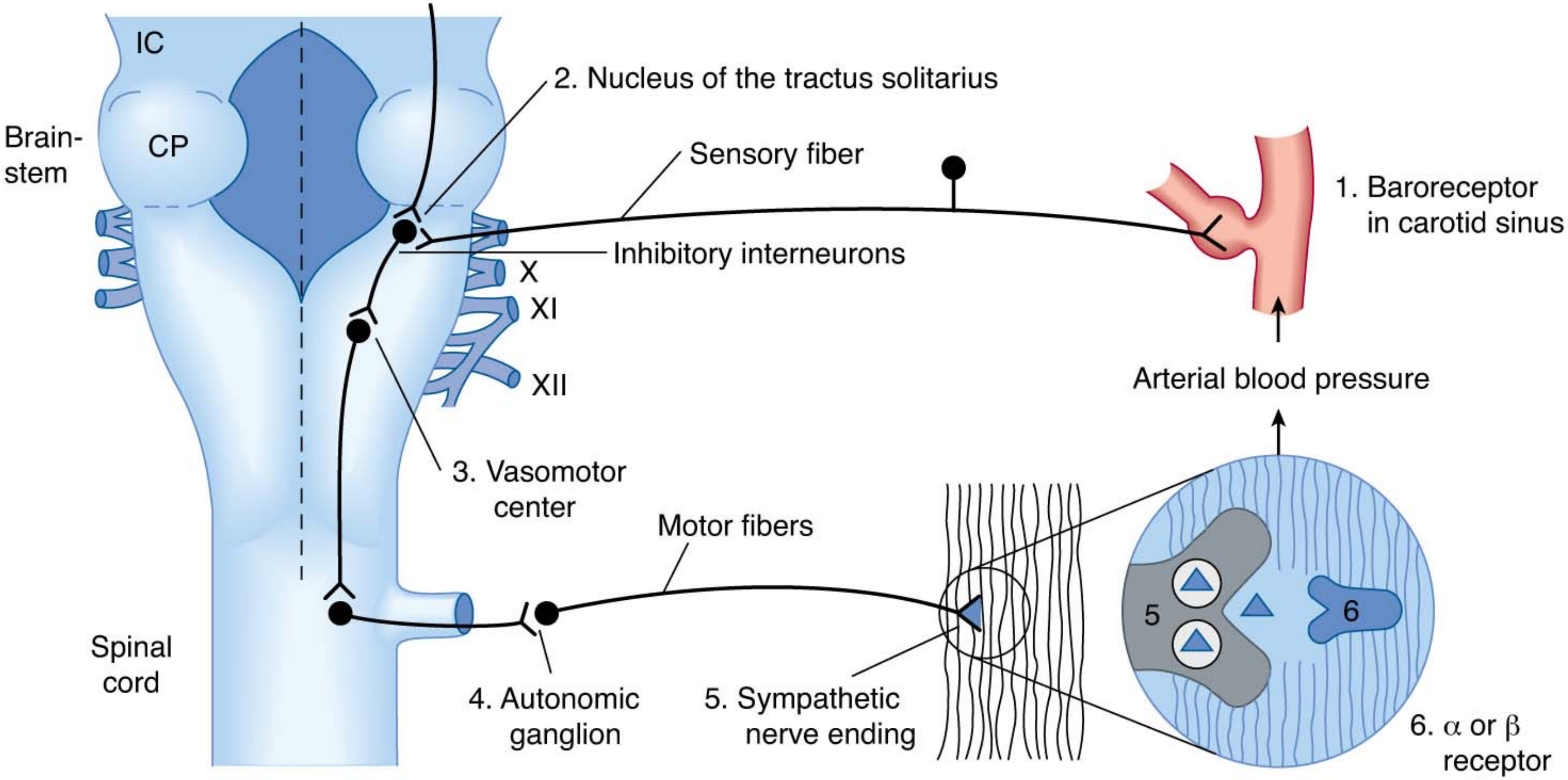


FIGURE 11–2 Baroreceptor reflex arc.

治療Therapy

- 誰容易患高血壓：
  - (1)90%為本態性高血壓(胖子.多鹽食.長期緊張工作)
  - (2)雙親之一患高血壓,其子女約25%患高血壓
  - (3)雙親均患高血壓,其子女約50%患高血壓
- 高血壓的症狀：
  - (1)高血壓是無形的殺手,大多數的患者無明顯的症狀
  - (2)通常量血壓才知道
  - (3)早晨起床時,後腦覺得不適或疼痛
  - (4)有些患者有頭暈脹痛.心悸.耳鳴等

- 高血壓促使血管老化，使血液循環欠佳,組織既不易獲得充分的養料；代謝廢物也無法運走，器官便日趨疲弱衰老
- 老化的血管容易栓塞或破裂，可能在心臟、大腦、腎臟等處發生致命的危機
- 使用藥物降低血壓，可以有效的減少多種併發症的發生率

Antihypertensive agents

Ⅰ. Diuretics：利尿劑排出鈉，減少blood volume

Ⅱ. Sympathoplegic agents交感神經抑制劑

– 減少PVR, 抑制心臟功能 (C.O. ↓)

Ⅲ. Direct vasodilators 直接血壓擴張劑鬆弛血管平滑肌→擴張阻力血管→增加靜脈容積capacitance

Ⅳ. Agents that block production or action of angiotensin 阻斷angiotension之產生與作用

– 可減少PVR即blood volume↓

V.MAO Inh.：回饋抑制tyrosine hydroxylase

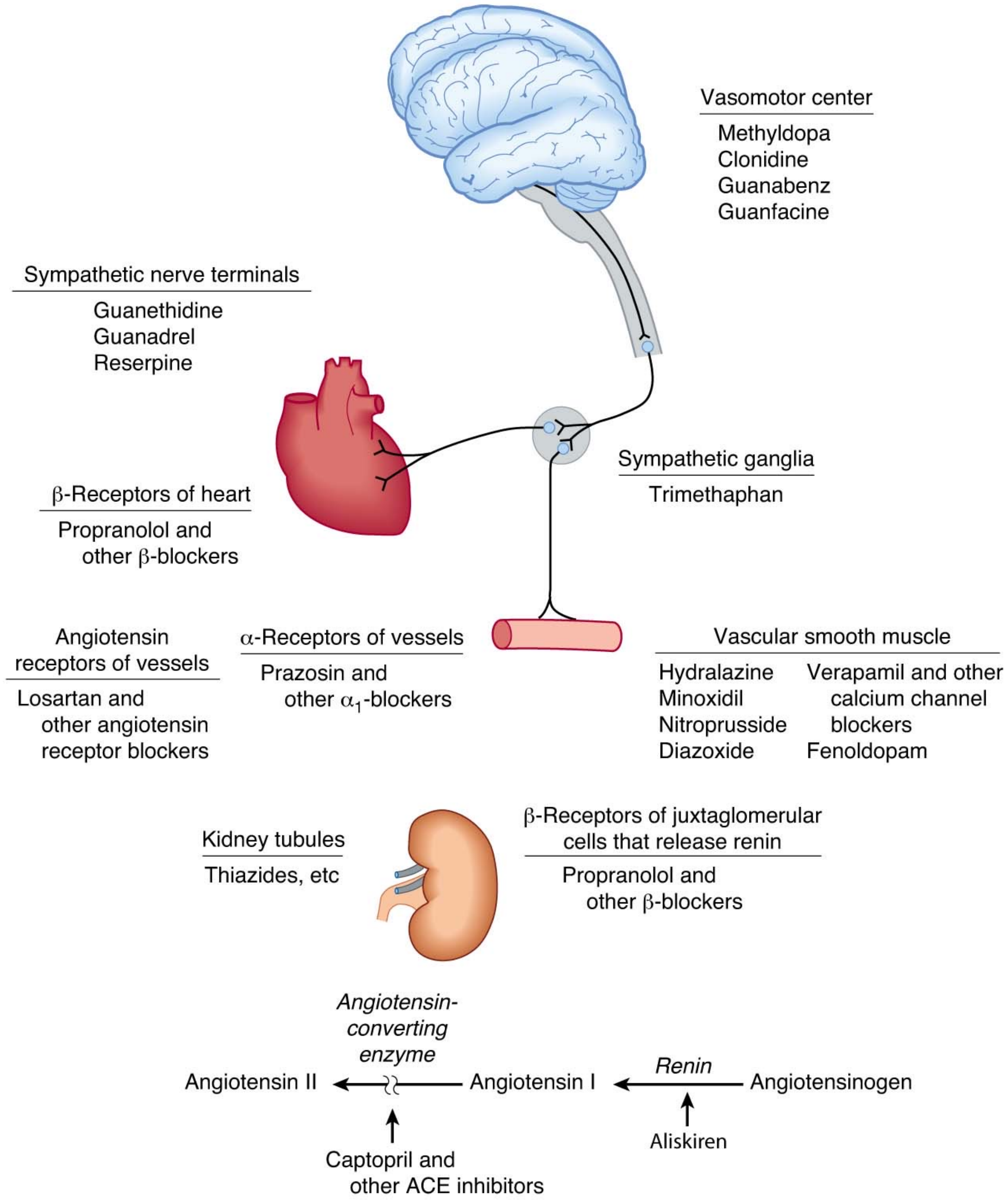


FIGURE 11–3 Sites of action of the major classes of antihypertensive drugs.

Ⅰ. Diuretics

- 使Na^+depletion
- 因此extracellular fluid volume↓ →C.O.↓
- 但下列情況會消除利尿劑之降血壓作用
  - High salt intake
  - Low rate of glomerular filtration
- 又對於無腎臟病人(anephric pt)服用利尿劑是不會產生降血壓的作用

(1) Thiazide Diuretics

- Chlorothiazide (Diuril)250mg p.o一天2次
- Hydrochlorothiazide(Esidrex)25mg p.o一天2次
- Trichlormethiazide(Naqua)一天量2-8mgp.o分2次
- 大部分病人使用利尿劑可降低血壓10-15mmHg, 所以臨床上使用於輕度或中度高血壓，但對於嚴重性高血壓，必須配合其他降血壓劑
- 本品抑制遠端曲細腎小管(distal convoluted tubule DCT)上皮細胞對NaCl之再吸收
- 本品促進Ca^{++}再吸收(降低尿鈣，使用於腎結石治療)

副作用：

1. potassium depletion (hypokalemia)
   - 會有CNS symptons: (drowsiness, irritability, confusion, dizziness, coma)
   - Muscle weakness, cardia arrhythmia, respiratory arrest, (停止呼吸) G-I disturbance, paralytic ileus (無力的腸塞絞痛)
   - 服用digitalis glycosides 者，不能再服thiazides因thiazide使renin↑, aldosterone↑, 使hypokalemia更嚴重，尤其chronic arrhythmia, acute myocardial infarction, left ventricular dysfunction者更再小心

2. magnesium depletion (Hypomagnesemia:心律不整，肌肉無力, seizure) impair glucose tolerance, serum lipid↑
3. uric acid ↑ → gout
4. Azotemia (氮血症)

   →BUN ↑ ，腎供應血液不足

Azotemia氮血症

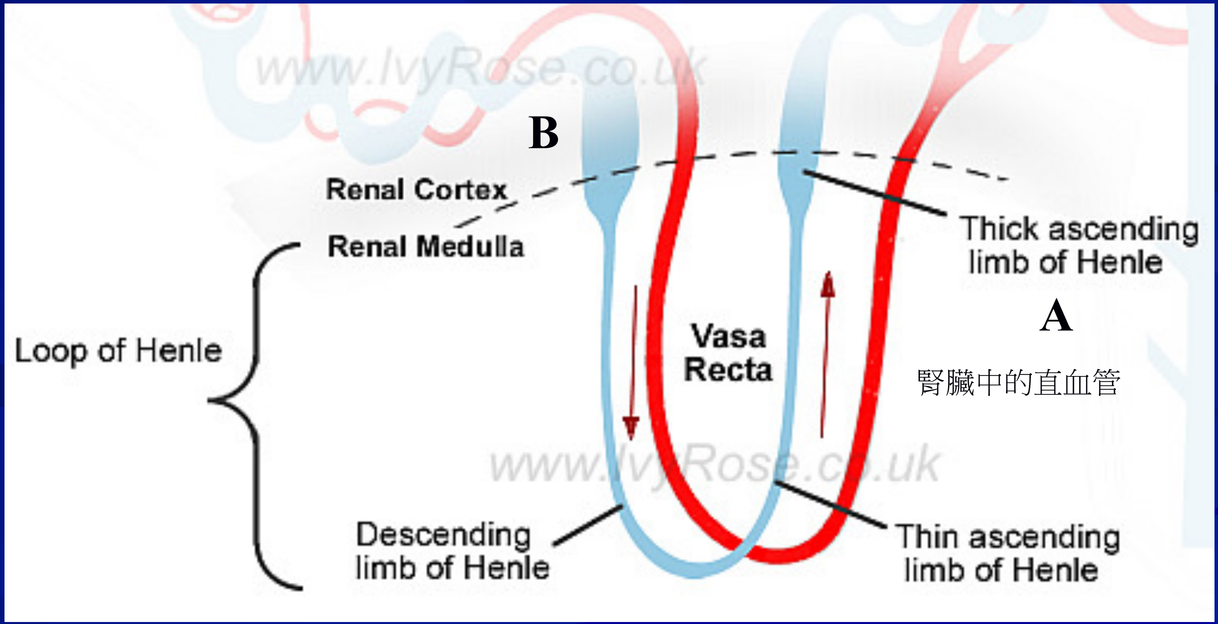
- 定義
  - 尿素氮.肌酐或其他非蛋白氮化合物濃度升高
- 病因
  - 通常是腎臟供應血液不足
- 分類
  - 根據起因分類
    - 在prerenal azotemia對腎臟的供血是不充足的
    - 在postrenal azotemia泌尿流出減少
    - Azotemia的其他形式:由腎臟的疾病造成
- 治療
  - 血液透析

5. 低血鉀時可服用
   - Mineralocorticoid antagonist spironolactone (Aldactone) 是potassium-sparing diuretics但它是androgen antagonist 可用來治療女人hirsutism (多毛症)
   - 副作用是hyperkalemia
   - Cardiac arrhythmia
   - Menstrual abnormalities (月經不正常)
   - Gynecomastia (男性乳房增殖)
     - gyne: woman
     - mastos: breast

(2) Loop diuretics

– Furosemide(Lasix)

- A.本品primary action在亨利上行肢(+++)
- B. 另外於nephron之近端腎小管(proximal tubules)亦影響其 Na^+/H^+ exchange, 產生block Na^+ reabsorption (+)
- 本品比其他利尿劑具有最大之natriuresis (High-ceiling diuretics)
- 因又抑制Na^+, K^+及Cl^-在肥厚亨利上行肢之再吸收 所以叫做 Loop diuretics
- 短期增強renin釋放

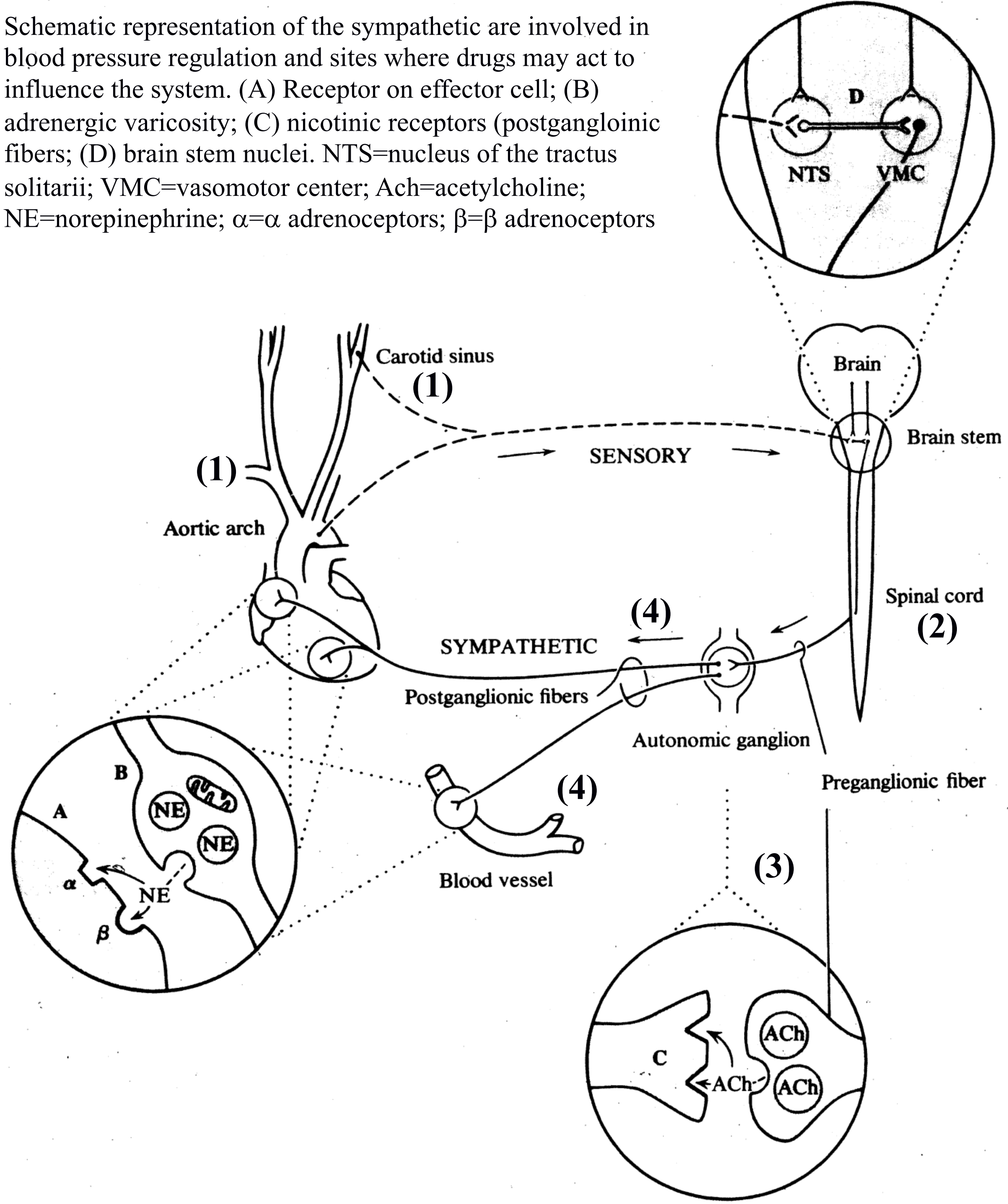


- 副作用:
  - 嚴重電解質不平衡(因Na^+, K^+, Cl^- loss), 產生hypochloremic alkalosis, 會有ototoxicity (loss of hearing)
  - 所以不能與aminoglycoside抗生素併用(streptomycim,kanamycin)
  - Liver dysfunction, Orthostatic hypotension, 妨礙Lithium excretion

Ⅱ 改變交感神經系統功能之藥物

– Drugs that alter sympathetic nervous system function

Schematic representation of the sympathetic are involved in blood pressure regulation and sites where drugs may act to influence the system. (A) Receptor on effector cell; (B) adrenergic varicosity; (C) nicotinic receptors (postgangloinic fibers; (D) brain stem nuclei. NTS=nucleus of the tractus solitarii; VMC=vasomotor center; Ach=acetylcholine; NE=norepinephrine; α=α adrenoceptors; β=β adrenoceptors



- 要降低血壓，須抑制交感神經，要depress交感神經,有下列4種方式
  - (1)減少作用於交感神經之impulse
  - (2)抑制neurotransmitters之release
  - (3)depleting the store of neurotransmitters
  - (4)拮抗neurotransmitters作用於effector cell

- §交感神經與血壓調節之關係
  - (1)在carotids sinus(頸動脈竇)及aortic arch(主動脈弓)所存在之Baroreceptor及chemoreceptor
    - 當發生→sensory時，經由輸入神經(afferent fiber)→Brain stem再傳到→medulla oblongata
    - 這些輸入神經能改變adrenergic impulse (impulse 是從vasomator center VMC來的)
  - (2)Adrenergic impulse沿著bulbospinal tract 而下，其終點在cord之grey matter (即在第一胸椎及第2腰椎間之intermediolateral cell columns)

- (3)輸出神經Efferent fiber 從spinal cord 形成synapse(位置在脊椎旁結paravertebral ganglia)
  - 在這個ganglionic synapse 之neurotransmitters為Ach
  - Ach作用於nicotinic receptor,而刺激postganglionic neurcons
- (4)這些postganglionic fiber再分別進入heart及血管
  - 在此位置(心臟.血管)之neurotransmitter為norepinephrine
  - 當NE從nerve varicosity release作用於α.β receptor

β_1: Heart rate↑(chronotropic↑)

Contractive force↑(inotropic↑)

Conduction velocity↑

α: Blood vessels: 動脈constriction(狹窄)

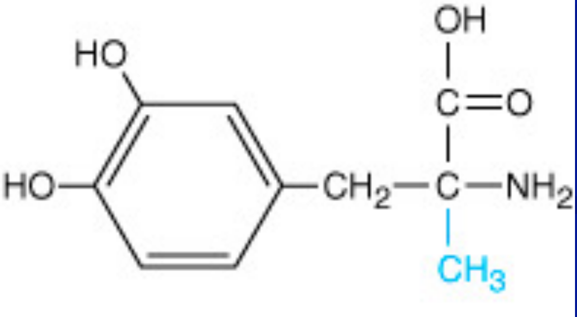
靜脈constriction

小結

- 交感神經對於心血管系統之調節，扮演重要角色
- 如交感神經興奮劑則引起心臟之
  - Cardiac rate↑
  - force of contraction↑
  - 因此增強cardiac output↑
- 血管平滑肌細胞是受交感神經控制的
  - 當Adrenergic fiber implus ↓時
  - 血管即relaxation(vasodilation)
  - ∴B.P↓

一、中樞性交感神經抑制劑

- Centrally acting sympathoplegic drugs
  - 此類藥物作用機轉是減少brain stem中vasomotor center 交感神經outflow↓
- 1.Methyldopa (L-α-methyl-3.4-dihydroxyphenylalanine)
    - 於1960報告有降血壓之作用
    - 1963使用於臨床
    - 1977廣泛被使用
  - 其降血壓potent介於guanethidine(more potent)及reserpine(milder)之間
  - 其化學構造式與Levodopa (dihydroxyphenyphenylalanine)相似
  - α-methyldopa為在side chain之α carbon上有methylgroup



α-Methyldopa
(α-methyl group in color)

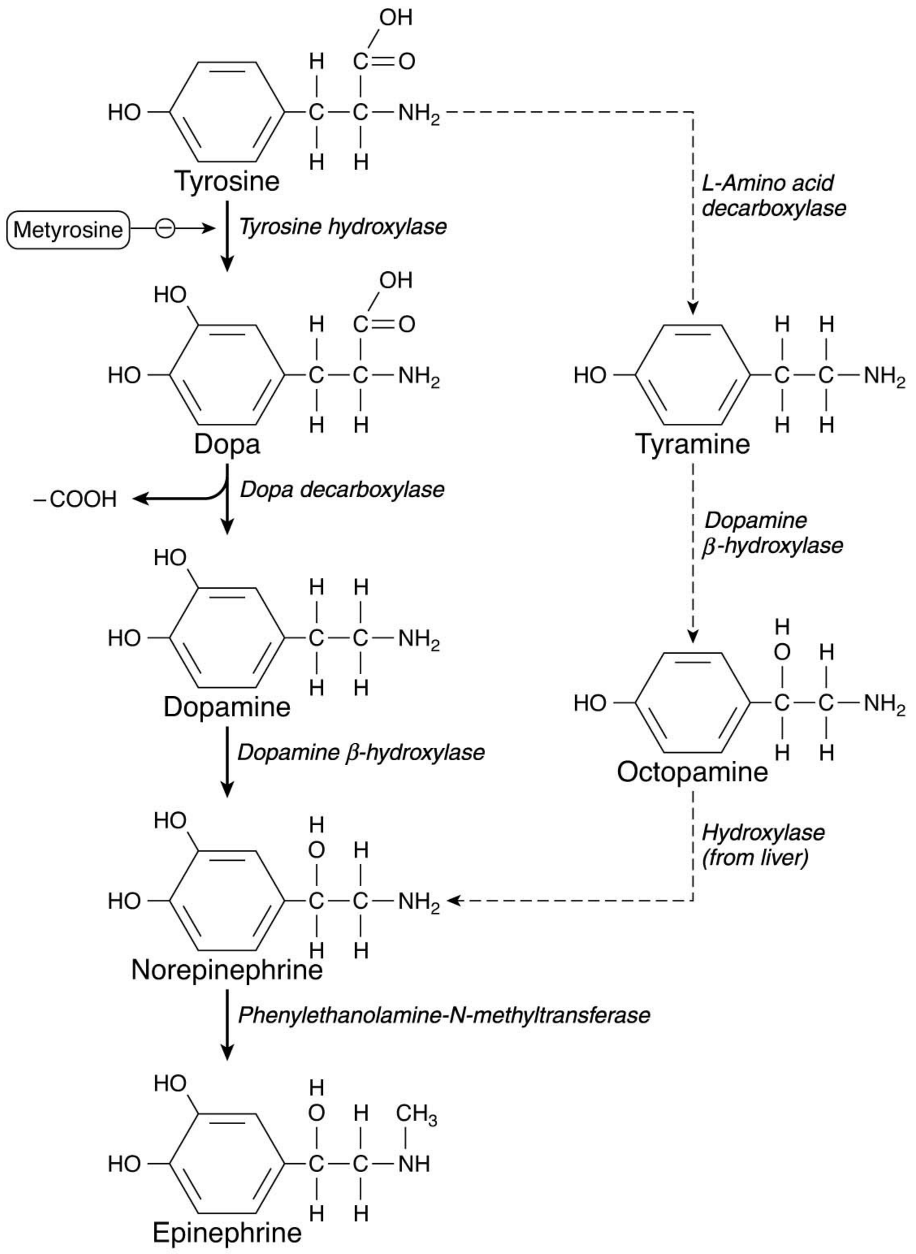


FIGURE 6–5 Biosynthesis of catecholamines. The rate-limiting step, conversion of tyrosine to dopa, can be inhibited by metyrosine (α-methyltyrosine). The alternative pathway shown by the dashed arrows has not been found to be of physiologic significance in humans. However, tyramine and octopamine may accumulate in patients treated with monoamine oxidase inhibitors. (Reproduced, with permission, from Greenspan FS, Gardner DG [editors]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003.)

- 藥理作用
  - P.V.R↓不影響C.O. (短期給藥)
  - 但長期給藥 C.O↓；PVR微降或不改變
  - In the supine position(臥)
    - 本品之降血壓系由於P.V.R↓,C.O微降但In the upright position (立姿)本品之降血壓與C.O.↓關係較密切
  - 本品不影響renal blood flow 及glomerular filtration rate 所以renal insufficiency p’t 又有B.P↑高者，可使用本品
  - 本品長期給藥時如與sympathetic depressant或vasodilator 併用時會有fluid retention, edema formation, plasma volume expansion

- Mechanism and site of action
  - (1)有人主張本品由於
    - 抑制L-amino acid decarboxylase(dopa decarboxylase)使dopa 不能轉變成dopamine於sympathetic neuon
  - (2)有人主張:

    ①α-methyldopa被dopa decarboxylase作用

    ∴.所以轉變成→ α-methyldopamine

    ②然後再受dopamine β-hydroxtlase(DBH)之作用

    → α-methylnorepinephrine

    ③此α -methylnorepinephrine即留貯於sympathetic nerve storage visicles內，而取代了NE在vesicle 之位置，act as an false transmitter.即當交感神經stimulation時α-methyl NE與 NE同時release，而α-methyl NE之potent比NE弱

    ∴.nerve sti時所產生之effect會減低

(3)又有人主張其降血壓作用不在末梢，而在中樞

①當服用α-methyldopa很快進入腦內，而且聚集在中樞adrenergic nerve內，然後convert to → α-methyl NE release出來

②當α-methyl NE release 出來後，即activate CNS α-adrenoceptor, 會降低交感神經outflow↓, 所以B.P↓

此理論之支持是：當直接以α_2之選擇性拮抗劑打到動物腦內時，α_2-blocker抑制CNS α-adrenoceptor

∴無法減低中樞sympathetic outflow

∴會拮抗α-methyldopa之降血壓之作用

(4)methyldopa需要經過代謝才會具降血壓作用

(5)又有人主張本品作用於brain之作用位置是medulla oblongata之NTS (Nucleus of the tractus solitarius延髓孤立束)

①因NTS具有豐富提供noradrenergic nerve ending,能接受從頸動脈竇，主動脈弓上baroreceptor之輸入神經(receives afferent nerve input from the carotid body and aortic arch baroreceptors)

②NTS再轉送inhibitory neuron到vasomotor center

③當服用α-methyldopa時，就進入noradrenergic nerve,形成α-methyl NE

④此α-methyl NE即刺激NTS, 使NTS送inhibitory impulse到vasomotor center

∴.decrease sympathetic outflow ↓ B.P↓

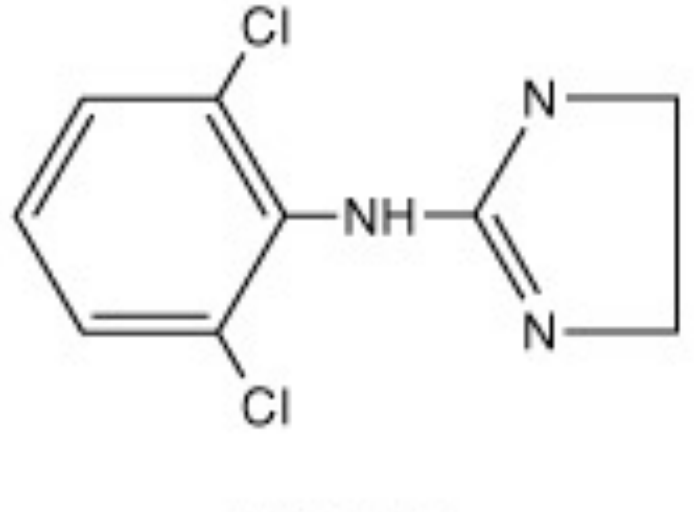
⑤改變central sympathetic nervous activity

- 吸收
  - 口服4-6 hr產生最大降血壓作用
- Clinical uses:
  - 使用於mild to moderate primary hypertension
  - 使用本品會使plasma volume↑所以要和diuretics併用
  - 因本品不影響renal blood flow即GFR, 所以可使用於腎性高血壓患者，但renal failure末期，嚴重性高血壓者，本品無效
  - 中樞神經性降低交感神經活性藥物，主要用於治療懷孕期間之高血壓

- Toxicity:
  - sedation , drowsiness。sedation發生於治療初期，但drowsiness為持續性存在(因為腦內CA level↓)所以惡夢、憂鬱、錐體外症狀
  - dopaminergic depression典型副作用：
    - dry mouth,nasal congestion,orthoststic hypotension, impotence (發生orthostasis 及impotence比guanethidine少見.guanethidine 發生率35-40%)lactation:增加prolaction(男女都會有)(可能抑制下視丘的dopaminergic mechanism)
  - α-methyldopa-induced hepatitis

- Preparation:
  - Aldomet：250,500mg tab
  - methyldopate HCl：50mg/ml inj

- 2.Clonidine(α_2-agonist) clonidine之構造式和α-antagonist(phentolamine)均為imidazoline衍生物



Clonidine

- 藥理作用:
  - (1)本品之降血壓作用由於
    - Heart rate ↓ 及capacitance vessel relaxation

    ∴C.O. ↓
    - P.V.R. ↓
  - (2)本品降低動脈血壓，同時降低renal vascular resistance ↓ 及維持renal blood flow

註：clonidine興奮中樞神經α_2 receptor

- mechanism
  - (1)本品能減少sympathetic activity from brain →末梢血管
  - (2)當使用clonidine時測其交感神經活性，顯示出electrical discharge ↓其電位↓之器官包括心臟、內臟、子宮
  - (3)本品作用位置與α-methyldopa相同，send inhibitory impulse →vasomotor center 所以減少所有從中樞之sympathetic outflow↓即depression of cardiovascular control center
  - (4)clonidine 直接作用於α-receptor而α-methyldopa首先必須受adrenergic synthetic enzyme 作用convert to → α-methyl NE ,才能作用於CNS-adrenoceptor
  - (5)clonidine作用於中樞α_2-receptor stimulation其降血壓作用,被yohimbine所拮抗(yohimbine為α_2 antagonist)

- Pharmacokinetics：
  - 半衰期8-12hr, bioavailability 95% (因lipid-soluble,快速進入brain)
- Clinical uses:
  - (1)使用於mild to moderate hypertension
  - (2)因 clondine 會產生 Na^+ ,water retention, 所以要與 diuretics併用 。
  - (3)持續性高血壓p’t,常使用clonidine (catapres), vasodilator , diuretic併用
  - (4)clonidine與β-blocker併用會產生excessive sedation所以不能併用

- Toxicity:
  - (1)有7% p't因副作用，不能再服用
  - (2)有50% p't有drowsiness,口乾，便秘，噁心，impotence . Gastric upset(擾亂，因干擾交感神經系統)
  - (3)當突然停藥rebound hypertension最嚴重(可能是excessive sympathetic acticity↑)
  - (4)Insomnia, restlessness, tremor
- Preparation:
  - Catapres :
    - Oral: 0.1,0.2,0.3mg tab
    - Transdermal(catapres TTS): patches that release 0.1, 0.2, 0.3mg/24h

二.Ganglionic Blocking Agents

- 本類藥品為切斷通過autonomic ganglia之transmission 即
  – ganglion被block後，impulse 通過postganglionic sympathetic(及parasympathetic) nerve之number均減少

∴.vascular tone ↓, C.O↓, B.P↓

Trimethaphan (Arfonad)

- 1.mechanism
  - 本品防止Ach (the transmitter of the preganglionic autonomic nerves)
  - 即防止Ach與nicotinic receptors在交感神經及副交感神經之postsynaptic number 上之相互作用

- 2.Clinical uses:
  - 本品為強力降血壓劑 使用於手術所引起之severe hypertension之急救
- 3.Toxicity:由於交感神經及副交感神經均被block
  - 所以副作用：
    - 有交感神經抑制:excessive orthostatic hypotension, sexual dysfunction
    - 副交感神經抑制:constipation, urinary retention, glaucoma, blurred vision, drymouth
    - 由於這些副作用，臨床上放棄使用，但trimethaphan仍被使用於高血壓急救。

- 4.preparations:
  - Trimethaphan(arfonad)
    - parenteral 50mg/ml
    - 使用於高血壓急救或neurosurgery開刀後，為減少hemorrhage而使用，使p't BP↓
  - Mecamylamine HCl (Inversine)
    - Oral 2.5mg tablet
    - 未使用於臨床

三.Adrenergic neuron-blocking agents

- 本類藥品能阻止神經節後交感神經釋出NE即能減少交感神經之stimulation,使vascular smooth muscle relax, BP↓

1.Guanethidine (Ismelin)

- (1)藥理作用
  - 能減少vascular tone↓(動靜脈均↓)
    ∴所以降血壓(立姿較明顯)
  - 當使用本品時，由於交感神經impulse↓
    ∴不能釋放足夠之NE來刺激心臟
    ∴所以CO↓ venous return ↓B.P.↓
    註：有嚴重副作用，現已少用

- (2)Mechanism
  - 1.guanethidine 作用於末梢交感神經末端會被uptake到adrenergic varicosity內(由於active transport) ，因此干擾nerve terminal NE 的store及release
    - 即blockade NE release所以交感神經之impulse↓BP↓
  - 2.當guanethidine accumulation於adrenergic varicosity內時，即取代NE之storage vesicles

    →而使NE release出來
    - 此機轉可由guanethidine i.v.時會造成短暫性BP↑，但長期給藥NE被guanethidine取代

      ∴NE之濃度↓BP↓
    - 本品之release為slow, prolong, 而amphetamine為rapid. Brief

∴guanethidine prevent release of NE from nerve ending when the nerves are stimulated

即長期本品治療時，

產生NE之depletion BP↓

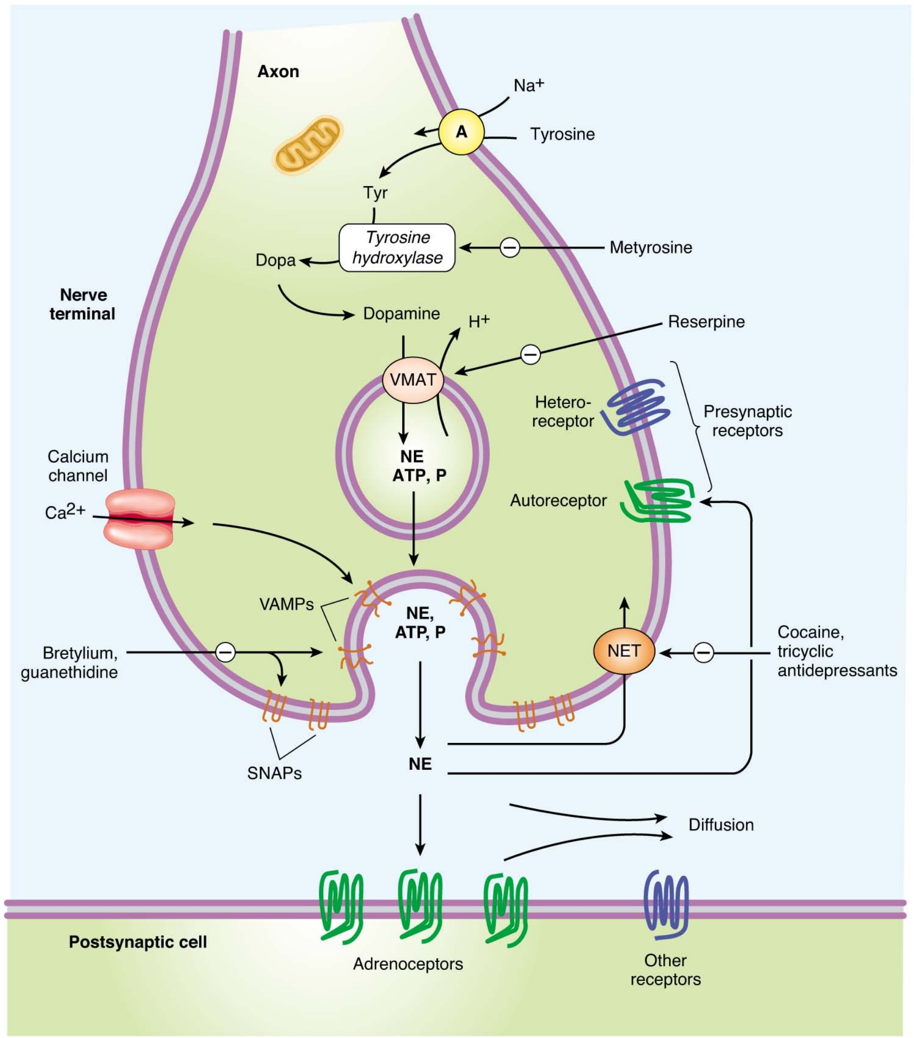


FIGURE 6–4 Schematic diagram of a generalized noradrenergic junction (not to scale). Tyrosine is transported into the noradrenergic ending or varicosity by a sodium-dependent carrier (A). Tyrosine is converted to dopamine (see Figure 6–5 for details), and transported into the vesicle by the vesicular monoamine transporter (VMAT), which can be blocked by reserpine. The same carrier transports norepinephrine (NE) and several other amines into these granules. Dopamine is converted to NE in the vesicle by dopamine-β-hydroxylase. Physiologic release of transmitter occurs when an action potential opens voltage-sensitive calcium channels and increases intracellular calcium. Fusion of vesicles with the surface membrane results in expulsion of norepinephrine, cotransmitters, and dopamine-β-hydroxylase. Release can be blocked by drugs such as guanethidine and bretylium. After release, norepinephrine diffuses out of the cleft or is transported into the cytoplasm of the terminal by the norepinephrine transporter (NET), which can be blocked by cocaine and tricyclic antidepressants, or into postjunctional or perijunctional cells. Regulatory receptors are present on the presynaptic terminal. SNAPs, synaptosome-associated proteins; VAMPs, vesicle-associated membrane proteins.

- 3. guanethidine不能從adrenal medulla釋放CA亦不能於medulla deplete CA, 但會使親鉻細胞瘤 (pheochromocytoma) 患者release CA↑

∴本品與此p’t為contraindication

- (3)pharmacokinetics:
  - 可口服，Half-life 為5天 約有一半未改變由尿排出
- (4)uses
  - 使用於moderate及severe高血壓與thiazide配合治愈率85%

- (5) Toxicity:
  - 本品為門診嚴重高血壓的唯一選擇。
  - 但有嚴重副作用。∴現已少用。
  - 有15% p't不能忍受副作用
  - 有35-40%發生 orthostatic hypotension, impotence.
  - 男人 difficulty in ejaculation (射精不能)。
  - G.I 障礙，腹瀉，胃酸分泌↑
- (6) Drug interaction:
  - 因 tricyclic antidepressant (amitriptyline), cocaine 具有 block the sympathetic neuronal amine-uptake system 作用。

  ∴會 block guanethidine 之 uptake 作用減少其降血壓效果。
- (7) 註:
  - Guanethidine selectively blocking NE release in response to activation of postganglionic adrenergic neurou (bretylium-like)
  - 因 guanethidine 有強鹼氮基不能通過 B.B.B, 但 reserpine 能通過 B.B.B。
- (8) Preparation:
  - Guanethidine (Ismelin)
    - oral 10.25mg tablets. 10 mg 一天一次。

- 2. Reserpine (Drug interfering with NE storage)
  - 從 snake-root, Rauwolfia serpentia 抽取之粗抽取物 Raudixin, Semisynthetic alkaloids：
    - Rescinnamide, syrosingopine, reserpine.
- (1)藥理作用
  - 與 guanethidine 相似均為減低 adrenergic function.使 vascular smooth muscle tone↓∴c.o. ↓
  - 亦會產生 postural hypotension,但比 guanethidine 不嚴重。
- (2) Mechanism
  - ①正常 adrenergic nerve terminal 對於 NE 之 releace 有二個步驟。
    - NE 通過 neuronal membrane 進入 cytosol:叫做 recaptured amine(由於 energy-dependent)
    - 此 recaptured amine 從 cytosol 再進入 adrenergic storage vesicles 內,然後儲存起來。
  - Reserpine 仰制第二步驟 uptake process,即使 NE 不能儲存於 intraneuron 內，這些 cytosolic amine 被MAO 代謝。∴reserpine 即干擾 NE storage 及加速 catabolism

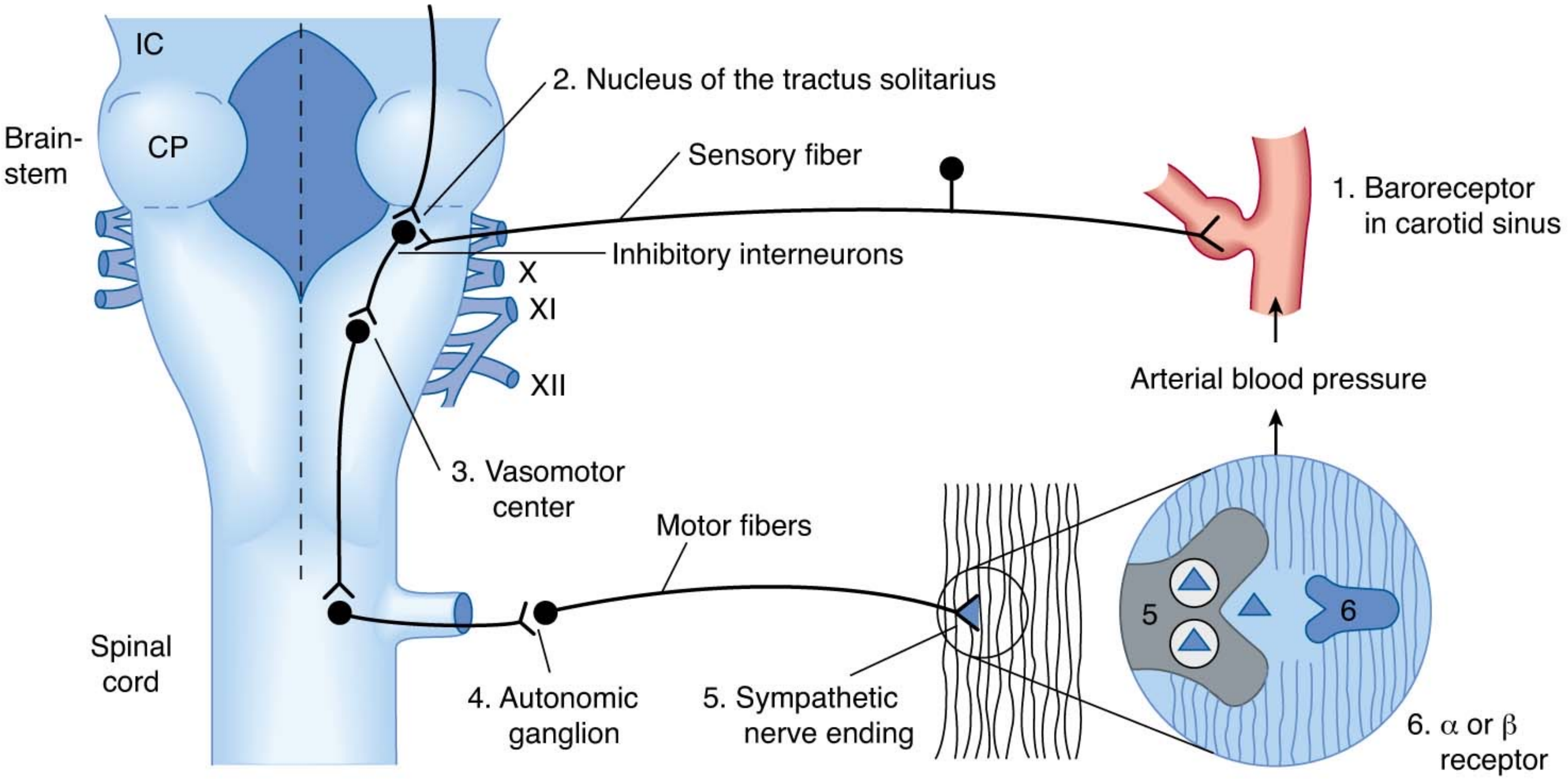


FIGURE 11–2 Baroreceptor reflex arc.

②Reserpine 亦干擾 DA之 uptake 因 DA 要 hydroxylation → NE 再 uptake 進入 vesicle內 。∴reserpine 亦即 impair NE 之合成，使 DA 及 NE 於 vesicle uptake 被 block(∴造成 NE depletion) 。

③Reserpine-induced amine depletion 包括 peripheral adrenergic nerve 及 adrenal medulla 二者之 CA 均被 depletion 。

④又發現 DA,NE,5HT 均被 depletion。

⑤但對於副交感神經無影響

- (3) Pharmacokinetcs :
  - Half-life 24-48h. 50% bioavailability
- (4) use:
  - 治療輕度→中度高血壓有效且安全的藥物之一。
  - 能使血管張力↓∴PVR↓因此產生代償性 blood volume↑
  - 故臨床上多與 diuretics 配合。
- (5) Toxicity:

①有5%pt 發生 sedation,惡夢,嚴重憂鬱。

②Reserpine-induced extrapyramidal symptoms.(與 Parkinson‘s disease 相似)-由於 DA depletion.

③腹瀉,胃酸分泌↑(不能給 peptic ulcer p‘t)

④Impotence

⑤有報告使用本品與 breast cancer 有關.

- (6) 製劑
  - Rau-sed®, Reserpoid®
  - Reserpine oral 0.25mg tab.每天1次，每天不能超過0.5mg.

四、Adrenoceptor Antagonist

- Adrenoceptor 有 α,β receptor.
  - α-adrenergic response:
    - Vasoconstriction
    - Pupillary dilatation 瞳孔放大
    - Contraction of nictating membrane(眼瞬膜收縮)
  - β-adrenergic response
    - Bronchial relaxation
    - Vasodilation (in skeletal muscle)
    - G-I hypomotility
    - Cardiac chronotropic P.135 Table9-3

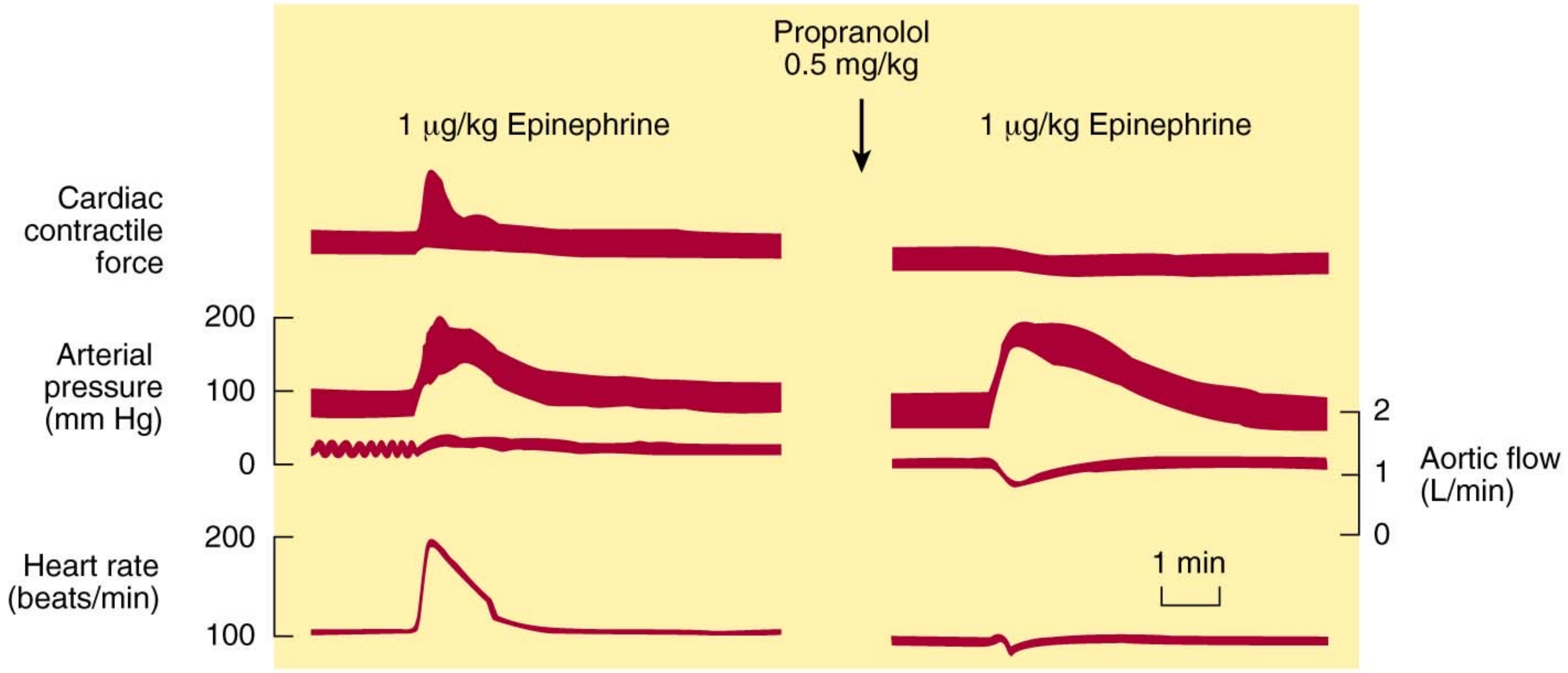
TABLE 9–3 Distribution of adrenoceptor subtypes.

Type	Tissue	Actions
α_1	Most vascular smooth muscle (innervated)	Contraction
	Pupillary dilator muscle	Contraction (dilates pupil)
	Pilomotor smooth muscle	Erects hair
	Prostate	Contraction
	Heart	Increases force of contraction
α_2	Postsynaptic CNS adrenoceptors	Probably multiple
	Platelets	Aggregation
	Adrenergic and cholinergic nerve terminals	Inhibition of transmitter release
	Some vascular smooth muscle	Contraction
	Fat cells	Inhibition of lipolysis
β_1	Heart, juxtaglomerular cells	Increases force and rate of contraction; increases renin release
β_2	Respiratory, uterine, and vascular smooth muscle	Promotes smooth muscle relaxation
	Skeletal muscle	Promotes potassium uptake
	Human liver	Activates glycogenolysis
β_3	Fat cells	Activates lipolysis
D_1	Smooth muscle	Dilates renal blood vessels
D_2	Nerve endings	Modulates transmitter release

- Beta-Adrenoceptor Blocking Agents.
  - 為競爭拮抗 CA 作用於 β-receptor.
  - 在臨床可用於較中度高血壓 cardiac arrhythmia 及 angina pectoris.

propranolol (Inderal)

- 藥理作用:
  - 由於降低 Heart rate↓及C.O↓∴B.P. ↓
  - 服用初期 B.P. 影響不大,且會產生代償性 reflex 上升 P.V.R↑.(因C.O↓) ∴B.P. ↓是服用一段時間後才產生。
  - 服用 propranolol , metoprolol 會產生 plasma volume↓ venous return↓及 plasma renin activity↓(vasodilator 及 α-blocker 會使 renin↑)
  - 又會使 cardiac oxygen consumption↓


Propranolol
0.5 mg/kg
1 μg/kg Epinephrine
1 μg/kg Epinephrine
Cardiac
contractile
force
Arterial
pressure
(mm Hg)
200
100
0
Heart rate
(beats/min)
200
100
2
1
0
Aortic flow
(L/min)
1 min

註:

- β1 receptor Heart:
  - chronotropic (rate) ↑inotropic (force) ↑ conduction velocity↑ renin releace↑
- β2 receptor
  - 呼吸道,子宮,血管平滑肌relaxation↑
- (2) Mechanism
  - 使 C.O↓ P.V.R↓
  - 使 plasma renin activity↓, renin 是從 kidney 之 juxtaglomerular cell 所釋放出來,其釋放受到 CA (mediated by β1 receptor) 的影響, propranolol 會拮抗 CA'S effect. ∴會減少 renin release.
  - 但並非所有之β.bloker 均能使 renin↓, 如 pindolol 能 B.P↓但 renin 不降.
- (3) Clinical uses:
  - 輕、中度高血壓 p't 30%會降低.
  - 臨床上 βblocker thiazide vasodilator 有80% p't 會降低
  - 因 vasodilator 會使 Cardiac sti↑, β-blocker 能使降之.
  - 初期使用β-blocker 會使 P.V.R↑, Vasodilator 能降之
  - 長期可使用於 angina pectoris , arrhythmia
- (4) 吸收：propranolol half-life 3-5hr，生物有效利用率25%

- (5) contraindications:
  - Cardiac failure p’t 不能用
    - 因β-blocker 會減少交感神經對心臟之sti,而減低compensatory mechanism,使 failure 更惡化。
  - Asthma或慢性肺阻塞 p’t 亦不能用
    - 因支氣管平滑肌由於β2-receptor 而 relax, ∴β-blocker 會產生 bronchoconstriction.因此要選用β1blocker(metoprolol, Atenolol) β1-作用在heart. β2-作用在respiratory system.
  - Mask 低血糖症狀(出汗,心跳加快)
    - 因$\beta_2$receptor sti→glycogenolysis→血中glucose ↑

    ∴.β-blocker能block glycogenolysis,能促進 insulin 之降血糖作用,且 mask 低血糖症狀.
  - 其他副作用有
    - hallucination , nightmares , insomnia , depression
  - 不能立即停藥,會有 withdrawal syndrome (心跳↑,b.p↑,心肌梗塞)
    - 其原因可能是βreceptor 之 up-regulation 或 supersensitivity.

- (6) 製劑:
  - Acebutolol (sectral) oral 200,400 mg capsules.本品為β_1 selective antagonist，但亦是partial agonist activity
  - Pindolol (visken) oral 5,10 mg tablets.
  - Penbutolol (Levatol) oral 20mg tab.
  - 皆由於 P.V.R↓,對於仰制 C.O 及 heart rate 較小.

∴對於心臟衰竭,bradyarrhythmia 或末梢血管疾病患者可使用。

- (6) 製劑:
  - – Metoprolol (Lopressor) oral 50.100mg tab.
  - – Atenolol (Tenormin) oral 25,50mg tab.半衰期6 hr 一天一次.為選擇性β1 blocker(心臟)對 β1 與 propranolol 相當，但對β2的阻斷強度低於 propranolol 50-100倍.
  - ∴使用於氣喘,糖尿病的高血壓患者.

- (6) 製劑:
  - Labetalol (Normodyne)(oral 100.200 mg tab,5 mg/ml injection)
  - 由四種同分異構物(isomer)所組成之消旋混合物 (racemic mixture):
  - 其中二種(S.S 及 R.S 型)不具活性, 而 S.R 是 α-blocker R.R 是 β-blocker
  - 口服後β與α阻斷作用比率是 3:1 其降血壓是經由 α-blockade 而降低全身血管阻力,且對 C.O 及 H.R 無明顯影響. 易產生姿態性低血壓

  ∴臨床上用於嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma) 及高血壓急救。

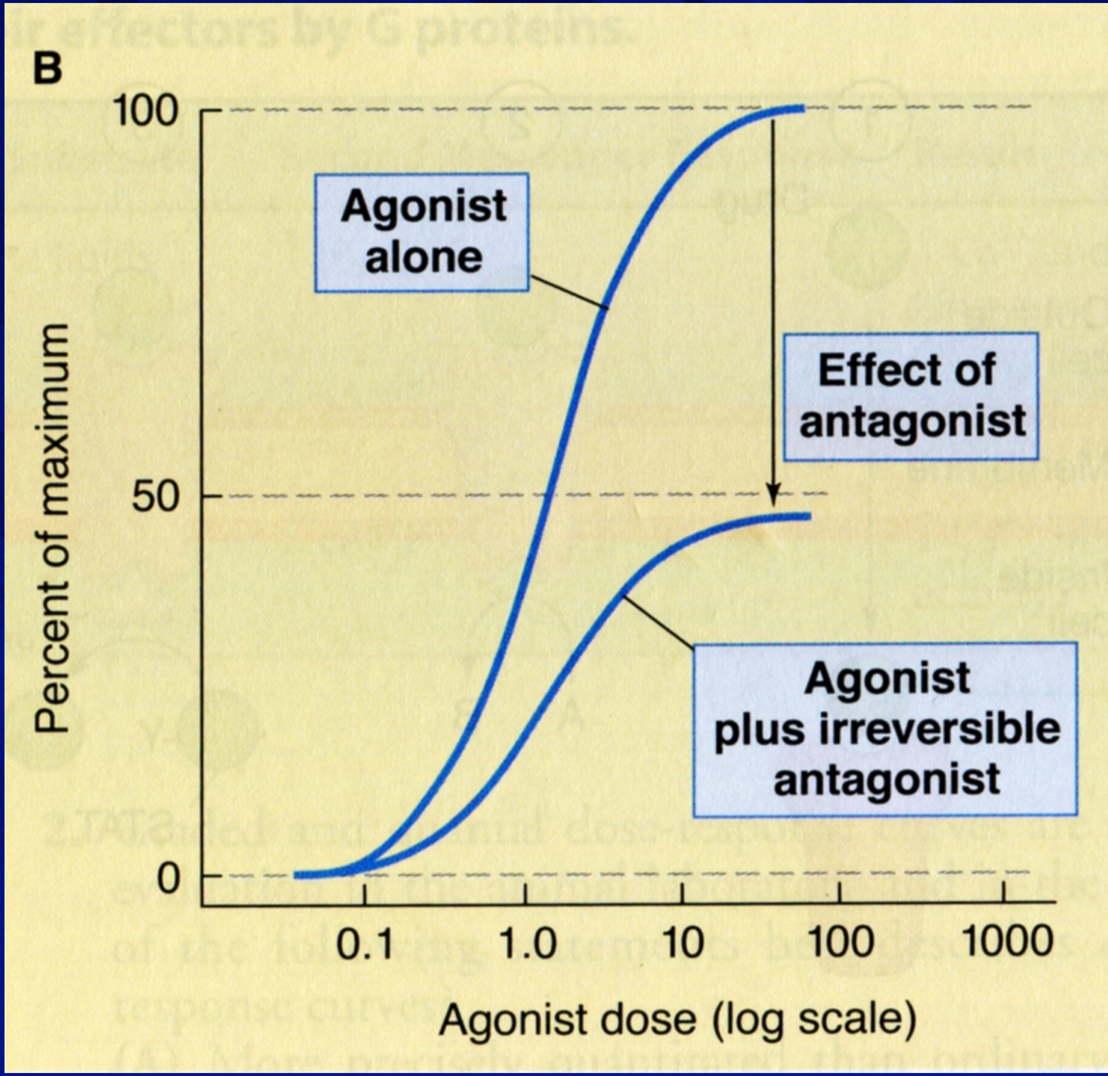
- Esmolol (BreviBlock) 10,250 mg/ml inj.
  - 為選擇性β1 blocker 快速被紅血球細胞 esterase 水解而代謝,其半衰期 9-10分.
  - 臨床上以 intravenous infusion (loading dose 0.5-1mg/kg) ，開始以 50-150 mcg/kg/min.每5分鐘可以 300mcg/kg/min. 可以達到所希望之治療效果，可使用於手術中或手術後高血壓急救，尤其是高血壓患者同時又有 tachycardia.

α blocker

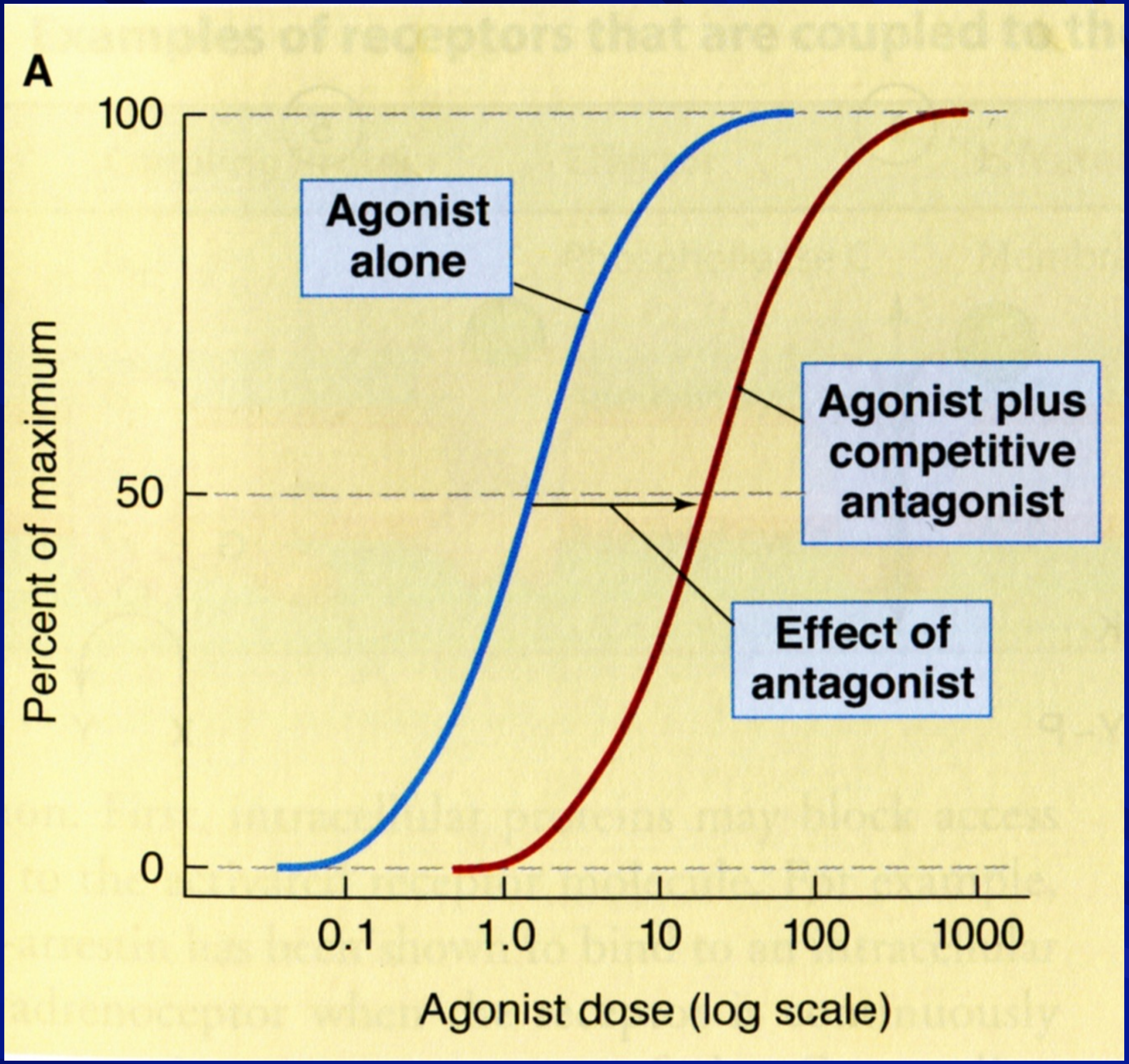
(1) Phenoxybenzamine, phentolamine (α_1 α_2 blocker)

- 藥理作用:
  - α-blocker 會減少 systemic 及 pulmonary resistance↓而降低血壓
  - 因通常以 sympathetic tone 高的話, α-blocker 能使血管阻力 resistance↓及血流增加 (blood flow↑) ∴B.P. ↓.
  - α-blocker 較不作用於 cerebral blood flow
  - Phenoxybenzamine, phentolamine 會反射性增加 heart rate↑contractile force↑plasma renin activity↑這些作用和 direting vasodilator 相似，但無藥理作用不同
    - directing vasodilator 作用於動脈較顯著，作用於靜脈較不顯著.
    - α-blocker 是防止動、靜脈之 vasoconstriction.
    - 因α-blocker使靜脈擴張：會產生postural hypotension 及reflex tachycardia

- Mechanism and sites of acton
  - Phenoxybenzamine 及phentolamine 之 hemodynamic effect 為防止CA作用於vascular smooth muscle 之α receptor, 即能阻止其產生血管收縮。



- Phenoxybenzamine produce a nonequilibrium(Irreversible) competitive antagonism.



- Phentolamine produce a equilibrium(reversible) competitive antagonism

- Clinical uses：
  - 由於會產生postural hypotension及口服不穩定
  ∴不能使用於primary hypertension.
  - 對於secondary hypertension之CA-secreting tumor (即 pheochromocytoma)於開刀前可使用數星期。
- 製劑：
  - Phenoxybenzamine HCL N.F.
    - (Dibenzyline) 10mg tab
  - Phentolamine HCL N.F.
    - (Regitine) 50mg tab

(2) Prazosin (α_1-blocker)

- 藥理作用：
  - 能relaxation of vascular smooth muscle而使用於降血壓劑。
  - 此作用與vasodilator (hydralazine)相似。
  - 但prazosin之hemodynamic effect不同於vasodilator, phenoxybenzamine及phentolamine.
  - Vasodilator作用於動脈較顯著
    - Phenoxybenzamine, phentolamine防止動、靜脈之血管收縮
    - prazosin對動、靜脈為selectively blocking α_1 receptor(對靜脈平滑肌作用較輕)

    ∴發生 postural hypotension較少。
  - 又vasodilator及phenoxybenzamine, phentolamine會產生：H.R↑ contractile force↑ renin↑，但prazosin長期服用較少發生。

- Mechanism and sites of action.
  - Prazosin 與α-blocker之不同作用機轉在於：effector tissue(postsynaptic α1-receptor)或adrenergic nerve(presynaptic α2-receptor)而加以區別。
  - 通常presynaptic α-receptor對於norepinephrine release 之調節擔任重要角色。當NE作用於pre-α receptor上之nerve時，因receptor activity↑

∴會自己限制release出來(negative feedback)

TABLE 10–1 **Relative selectivity of antagonists for adrenoceptors.**

	Receptor Affinity
Alpha antagonists	
Prazosin, terazosin, doxazosin	$\alpha_1 >>>> \alpha_2$
Phenoxybenzamine	$\alpha_1 > \alpha_2$
Phentolamine	$\alpha_1 = \alpha_2$
Yohimbine, tolazoline	$\alpha_2 >> \alpha_1$
Mixed antagonists	
Labetalol, carvedilol	$\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$
Beta antagonists	
Metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, celiprolol, esmolol, nebivolol	$\beta_1 >>> \beta_2$
Propranolol, carteolol, penbutolol, pindolol, timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Butoxamine	$\beta_2 >>> \beta_1$

註：α1： postsynaptic α-receptor of vascular smooth muscle-prazosin(selective α1-receptor blocker)

α2： exhibitory the characteristic associated with pre-α-receptor of peripheral adrenergic nerve-phenoxybenzamine, phentolamine (nonselective α1-receptor)

- 吸收
  - prazosin Half-life 3-4h.生物有效利用率 70%.
- Clinical uses
  - 可單獨使用於輕或中度高血壓。
  - 如中或嚴重高血壓常與 thiazide 或 propranolol 併用。
  - 本品不影響 blood uric acid或 glucose。
  - ∴可使用於 diabetes or gout 高血壓 p‘t。
  - 可用於合併高血壓及良性攝護腺肥大(concurrent hypertension and benign prostatic hyperplasia) 。
- Toxicity:
  - Postural hypotension較不顯著。但有 dizziness 及 light-headache。

- Preparations:
  - Prazosin(Minipress)
    - Oral:1,2,5 mg cap0.5~1 mg t.i.d 幾天後，每天3~20 mg(維持量)分次服用。
  - Doxazosin(cardura, Doxan)
    - Oral:1,2,4,8 mg tab.
  - Terazosin(Hytrin)前列腺肥大排尿不易的高血壓病人，宜使用之降血壓藥物(selective alpha 1 antagonist)
    - Oral: 1,2,5,10 mg cap.tab.
  - Tamsulosin (Flomax)：α_{1A} antagonist, 可抑制 prostate smooth muscle之收縮, $t_{1/2}$ 9-15 hr.

註：α_1 blocker (prazosin)與vasodilator(Hydralazine)作用相似，使血管平滑肌relax,B.P.↓兩者不能合併,B.P.下降嚴重

III.Vasodilators

一、藥理作用

- 本類藥品為直接使平滑肌鬆弛與adrenoceptor, cholinoceptor, histamine receptor無關。
- 本類藥品可使用於primary hypertension.因本態性高血壓之特性，即由於：增加total peripheral vascular resistance↑，而vasodilator會使resistance↓，因而調整不正常之hemodynamic所產生之高血壓。
- 本品不會抑制交感神經。

∴不會有orthostatic hypotension及impotence.

– 大部份vasodilators為relax arterial smooth muscle.對靜脈影響較小。

∴減少postural hypotension之發生。

– 因血管擴張，B.P.↓，而reflex產生sympathetic nervous activity↑→引起heart rate↑ C.O↑

∵增加C.O↑

∴會抵銷其降血壓之作用

– 另外，由於reflex交感神經↑，除了增加 heart rate↑，亦會增加myocardial oxygen需要量

∴本品會傷害coronary insufficiency p‘t.

– 又本品亦會使plasma renin activity↑(hyperreninemia)
  - Angiotension↑(使末梢血管阻力↑)
  - 血管收縮(因aldosterone↑，Na^+ retention，fluid volume↑)
  - B.P. ↑

- 因此vasodilator要配合
  - β-blocker
    - reduce cardiac stimulation ↓
    - plasma renin level ↓
  - Diuretics
    - reduce Na^+ retention.

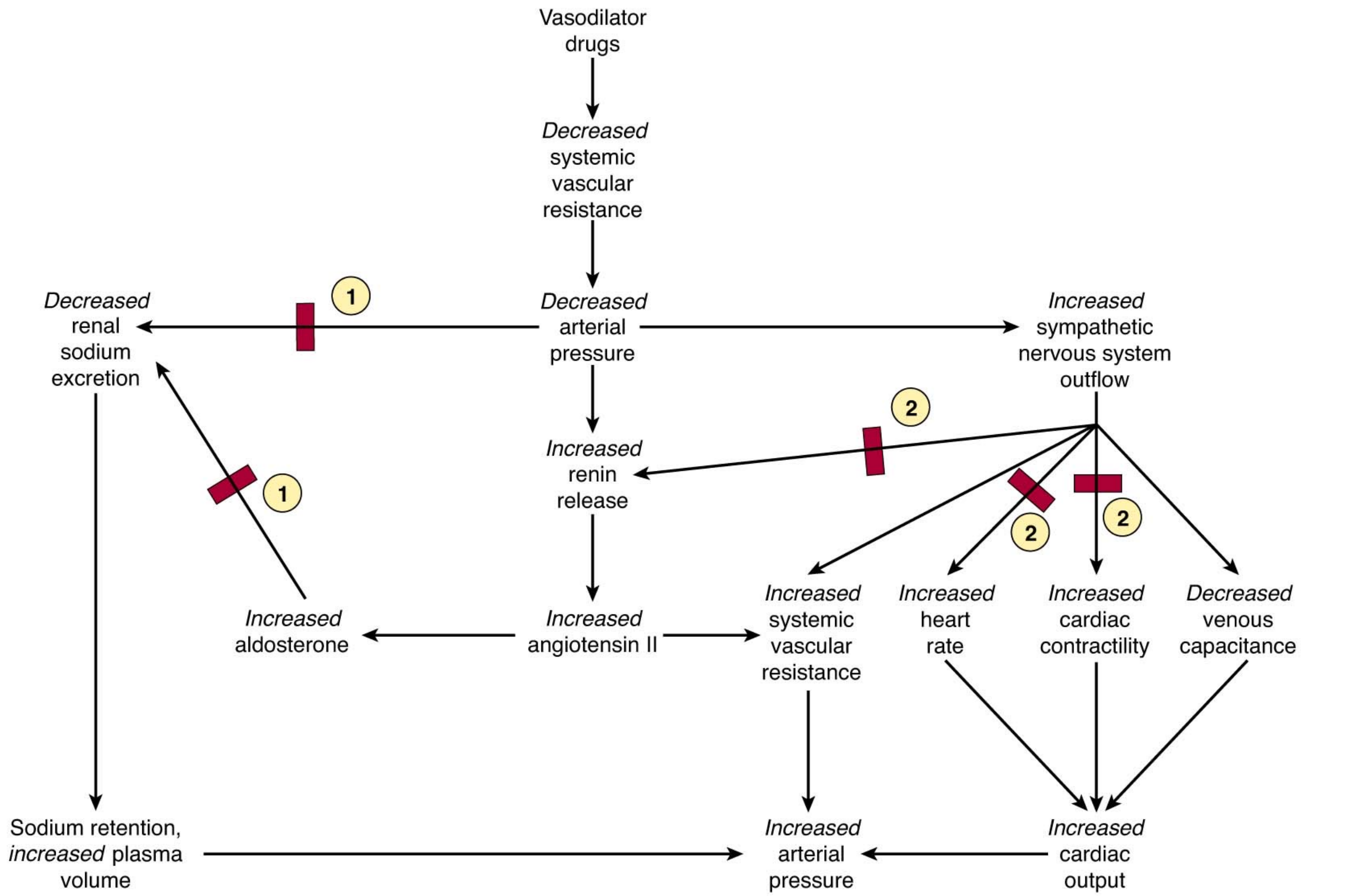


FIGURE 11–4 Compensatory responses to vasodilators; basis for combination therapy with β blockers and diuretics. ① Effect blocked by diuretics. ② Effect blocked by β blockers.

- Mechanism and sites of action
  - reduce the amount of free intracellular Ca^{++} available to interact with muscle contractile proteins.

TABLE 11–3 Mechanisms of action of vasodilators.

Mechanism	Examples
Release of nitric oxide from drug or endothelium	Nitroprusside, hydralazine, nitrates,[1] histamine, acetylcholine
Reduction of calcium influx	Verapamil, diltiazem, nifedipine
Hyperpolarization of smooth muscle membrane through opening of potassium channels	Minoxidil, diazoxide
Activation of dopamine receptors	Fenoldopam

[1]See Chapter 12.

製劑

- Hydralazine HCl (Apresoline)
- Minoxidil (Loniten)

→ 口服長期給藥
門診病人

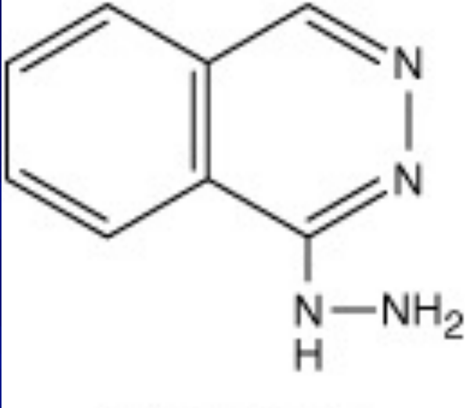
- Diazoxide (Hyperstat)
- Nitroprusside (Nipride)

→ i.v. 急救用

- Calcium channel blocker (Amlodipine Norvasc)
- Nitrate

→ angina

(一)Hydralazine (Apresoline)



- 藥理作用
  - 本品擴張動脈，不會擴張靜脈。
  - 降血壓作用會產生藥效漸減性(tachyphylaxis)
  - 但本品與其他降血壓藥併用，對於severe hypertension特別有效。(與Amyl Nitrite並用治療高血壓及heart failure)
  - 使用本品由於會產生cardiovascular reflex↑，又不影響venous capacitance.

  ∴不會發生postural hypotension.
  - 又本品會使C.O↑， renin↑， salt, water retention↑

  ∴臨床上很少單獨使用

- Pharmacokinetics and dosage
  - 半衰期 1.5~3 hr
  - 生物有效利用率 25%
  - 使用劑量以不產生lupus erythematosus-like syndrome為原則。
  - 本品主要代謝是經由ring hydroxylation 及N-acetylation.
  - 因代謝N-acetylation，必須依靠N-acetyltransferase之活性。有些種族是屬於slow acetylator.

  ∴本品在血中濃度即上升，其治療及毒性亦上升。

  - 又病人如有renal failure時，本品在血中半衰期即增加4-5倍，其抗高血壓作用及毒性亦增強。

- Clinical uses
  - 使用於中度/嚴重度高血壓。
  - 常與diuretics(減少Na^+ retention)、propranolol(減低cardiac sti 及hyperreninemia)配合使用。

    即 P.V.R ↓---hydralazine

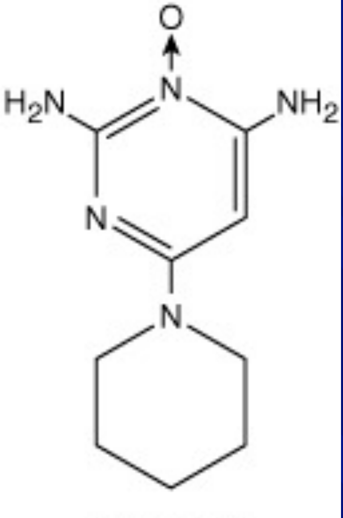
    plasma volume ↓---diuretics

    C.O ↓---propranolol.
  - 常用量 10mg，一天四次→使用2-4天再增加 25mg，一天四次→第一週
  - 以後可以增加至 50mg，一天四次。

- Toxicity
  - 皆由於vasodilation而reflex產生hemodynamic changes所引起(headache, flushing, nausea, anorexia, palpitation(心悸), sweating, nasal congestion)
  - 更嚴重者會發生myocardial ischemia及heart failure.當與propranolol併用時，即可減輕。
  - 如每天400mg或更大劑量長期使用，會發生：rheumatoidlike state.其症狀有關節痛、肌肉痛、皮膚紅腫及發燒，類似lupus erythematosus.發生率有10-20%.若200(mg/day)即少發生。

- Preparation：
  - Hydralazine HCl (Apresoline)
  - Apresoline-Esidrex (Hydrochlorothiazide)
  - Dralserp-(Hydralazine-reserpine)
  - Ser-Ap-Es (Reserpine-Apresoline-thiazide)
  - Serpasil-Apresoline No.1
    (Hydralazine 25mg,reserpine 0.1mg)
  - Serpasil-Apresoline No.2
    (Hydralazine 50mg,reserpine 0.2mg)

(二)Minoxidil



- 藥理作用：
  - 口服強力vasodilator
  - 其hemodynamic effect與hydrazine相似。但降低P.V.R↓較強。擴張動脈，不影響靜脈，亦不抑制交感神經。

∴不會發生orthostasis(起立性低血壓)

  - 本品亦不影響renal blood flow, glomerular filtration rate
  - 本品與Hydralazine一樣會使C.O↑， renin↑， salt, water retention↑

∴單獨使用，其療效會降低，因此要三合劑使用。

- Mechanism and sites of action
  - 其降血壓機轉是藉由minoxidil sulfate之活性代謝物，打開血管平滑肌細胞膜上之potassium channels,增加K^+穿透性，使細胞膜在靜止電位(resting potential)能安定，因此不會收縮。
- Pharmacokinetics
  - half-life 4hr 生物有效利用率90%
  - 服用2hr即產生降血壓，作用可持續12hr；有些人可達24hr.

  ∴一天只能服用1or2次
  - 本品之therapeutic half-life比plasma half-life長。
  - 其理由與hydralazine一樣，因本品accumulation在arterial wall上。
  - 又本品主要經由肝代謝，僅少部分由腎排出，其主要代謝物為glucuronide conjugate.

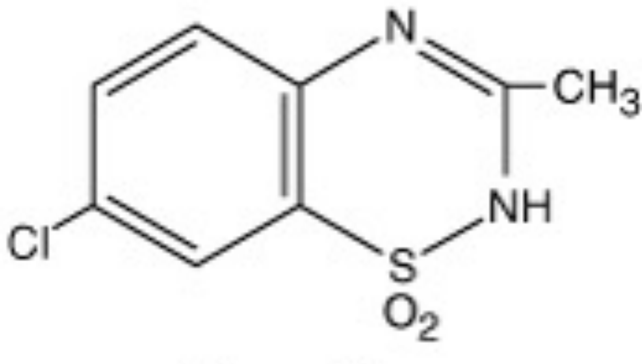
  ∴腎衰竭病人，使用本品不會堆積。

- Clinical uses
  - 使用於可能危害生命之重度高血壓病人。
  - 對於腎衰竭併有嚴重度高血壓病人，使用hydralazine無效時，可使用本品。
  - 腎功能不會影響本品之半衰期。

  ∴chronic renal failure之高血壓病人，可以選用本品。
  - 與β-blockers 及diuretics併用 。
- Toxicity
  - headache, nasal congestion, tachycardia, palpitation.
  - 對於婦人會有多毛症(hypertrichosis)

  ∴可以用來治療禿頭(baldness)
- Preparation
  - Minoxidil (Lonitem)
  - oral：2, 5, 10 mg tab 2-10mg/day初劑量
40mg/day維持劑量
  - Topical (Rogaine) 2% lotion

(三) Diazoxide



- 藥理作用
  - 本品構造式與thiazide相似，但不具有利尿作用。
  - 本品是有效且作用長的動脈擴張注射劑，可適用於急症高血壓。
  - 注射本品會快速使全身血管阻力及平均動脈血壓下降↓，但會引起tachycardia及C.O.↑。
- mechanism
  - 本品之作用機轉是藉由打開potassium channel及穩定靜止狀態的membrane potential以防止血管平滑肌的收縮。

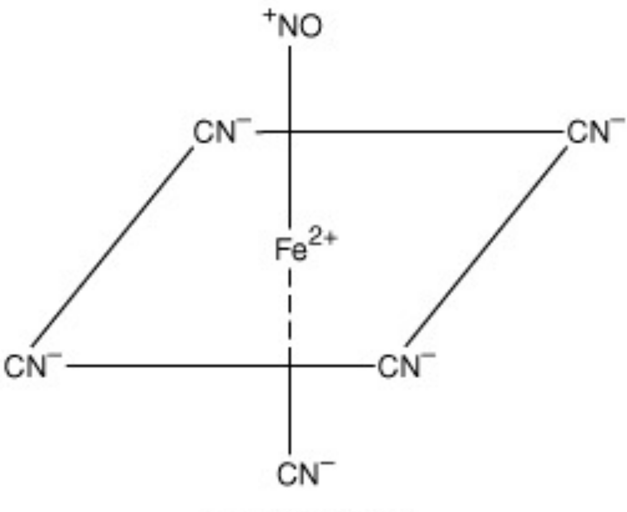
- Pharmacokinetics
  - 半衰期約24 hr
  - i.v.使用於高血壓急救，於3-5分發生降血壓作用。duration 4-12 hr.
  - 以infusion緩慢注射亦會產生降血壓作用。
  - 經由肝及腎代謝。
- Clinical uses
  - 使用於高血壓性腦病變(hypertensive encephalopathy)，即懷孕時的毒血症(eclampsia toxemia)
  - 通常成人5mg/kg
  - 使用於可能危害生命之高血壓病人(i.v.)
  - 對於coronary insufficiency p't需併用propranolol以降低心臟作功(因diazoxide產生反射性交感神經↑)，但diazoxide dose要↓。
  - 又diazoxide會產生direct antinatriuretic action

∴有Na^{+}, water retention

∴diazoxide要配合利尿劑

- Toxicity
  - 由於很少使用於長期治療
  ∴慢性毒性作用很少發生。
  - 若注射太快會突然發生myocardial ischemia
  - 又會產生Na^+, water retention.
  ∴配合使用propranolol及diuretics.
  - 本品由於會抑制insulin release(可能在beta細胞膜上打開鉀離子通道).
  ∴會產生hyperglycemia，故使用本品要測glucose level.
  - 當使用本品治療妊振毒血症(toxemia：孕後，突然撲倒，昏迷不省人事，抽搐，子癲症)，因本品會產生子宮平滑肌鬆弛.
  ∴會影響產程的進度(labor to stop)
  ∴需併用oxytoxin
- prepartion
  - Doiazoxide (Hyperstat i.v.)
  - 15mg/ml ampule
  - oral ： 50mg capsule.

(四)Sodium Nitroprusside



- 藥理作用
  - 本品是強效注射劑血管擴張劑。
  - 可擴張動、靜脈血管

∴P.V.R.↓及venous return to the heart↓

  - 本品不會抑制交感神經reflex.

∴H.R.會↑.

  - 本品對腎血流量不受影響，但血中renin activity會↑(與一般vasodilator一樣)。

其化學構造式包括有：

- Iron coordination complex
- 為hydrated nitrosylpentacyanoferrate compound
- 帶有負電，製劑需要有兩個sodium irons

- mechanism
  - 因本品具有nitroso moiety一部分，活化guanylyl cyclase, 可經由釋放nitric oxide或直接刺激酵素，導致細胞內cGMP↑，而使血管平滑肌鬆弛。
  - 本品為強力直接血管擴張劑。

  ∴不管是何種原因所引起之高血壓，本品均能使B.P.↓
  - 本品作用與nitrite, nitrate相似→即使平滑肌relax
  - 但與nitrite不同者，即本品有全身作用，亦不發生tolerance.
- Pharmacokinetics
  - 本品由肝代謝，產生thiocyanate→由腎排出
  - 本品降血壓快，在停藥之後1-10分其作用就消失。
  - 本品sensitive to light要protected against light.

  ∴要在給藥前才配製，並以不透光的箔覆蓋，數個小時之後即應更換注射液。

- Clinical uses
  - 使用於高血壓急症危機之急救(hypertensive crisis)
  - 可使用於：
  - 嚴重高血壓具有：acute myocardial infarction或left ventricular failure之急救。
  - 因本品減少心臟作功之
    - preload↓(由於venodilation)；及
    - afterload↓(由於arteriolar dilation)
    - 因此可以改善ventricular performance.

    ∴有時候病人只有難醫治心臟衰竭而無高血壓時，亦可使用本品
  - 臨床上開始從0.5mcg/kg/min i.v.開始，可增加至10 mcg/kg/min i.v.

- Toxicity
  - 如連用幾天，由於cyanide蓄積，會導致metabolic acidosis, arrhythmia, excessive hypotension(噁心、嘔吐、頭痛)，甚至死亡。
  - thiocyanate intoxication (delirium,psychosis,抽搐 hypothyroidism)→死亡
  - 可給sod. thiosulfate提供sulfur幫助cyanide代謝。
  - 或hydroxocobalamin與cyanide結合形成無毒之cyanocobalamin，此二者可做為Nitroprusside之cyanide解毒劑。
  - 血中thiocyanate大於10mg/dl即為中毒。
- preparation
  - Nitroprusside(Nitropress) (Nipride)
  - parenteral: 50 mg/vial

（五）Fenoldopam (D_1 agonist)

- 是近年上市之週邊小動脈擴張劑。
- 用於高血壓急症或手術後高血壓。
- 主要作用是 dopamine D_1 receptor agonisst,可使用周邊動脈擴張。
- 由 i.v. infusion
- 初dose 0.1 mcg/kg/min,每15~20分慢慢增加dose,最大dose 1.6 mcg/kg/min。
- 本品主要副作用是:
  - tachycardia, headache, flushing.
- 本品另會增加眼壓

∴glaucoma 病人應避免使用。

(六) Calcium channel blockers

- 藥理作用及作用機轉:
  - 本品因仰制Ca^{++}流入平滑肌細胞。

  ∴PR↓, B.P.↓
  - 可用於心絞痛、心律不整、降血壓。
  - 本類藥品有verapamil, diltiazem及dihydropyridine類(amlodipine, felodipine, nicardipine, nifedipine,…)
  - nifedipine及其他dihydropyridine對血管擴張較具選擇性。
  - verapamil, diltiazem對心臟較具有選擇性抑制作用。

  ∴給予dihydropyridines-Amlodipine (Norvasc)會引起交感神經反射↑，而有輕微tachycardia，或C.O.↑之副作用。
  - Verapamil會抑制心臟而使H.R↓及C.O↓

- preparation
  - Amlodipine (Norvasc) oral：2.5,5,10mg tablet.
  - felodipine (Plendil)

    oral extended-release 2.5,5,10mg tablet.
  - Nicardipine (Cardene)

    oral：20,30 capsule

    oral sustained-release (Cardene SR) 30,mg
  - Nifedipine (Adalat) unlabeled in hypertension
  - verapamil (Calan, Isoptin) oral 40 mg

註：(1) Nimodipine 因脂溶性高，最適用於腦部血管relax

(2) Ca^{++} blocker (verapamil)+β blocker (metoprolol, block $\beta_1 > \beta_2$)應小心，pt'如有heart failure或 A-V node傳導不正常時，應小心

IV. Inhibitors of angiotensin

- Renin-angiotensin-aldosterone至少在某些essential hypertension病人扮演重要角色。
- 其作用機轉：

  →當Kidney cortex受到下列因素刺激：
    - 腎動脈壓降低
    - 交感神經stimulation
    - 在遠端腎小管減少鈉的輸送或鈉濃度增加

  →renin release

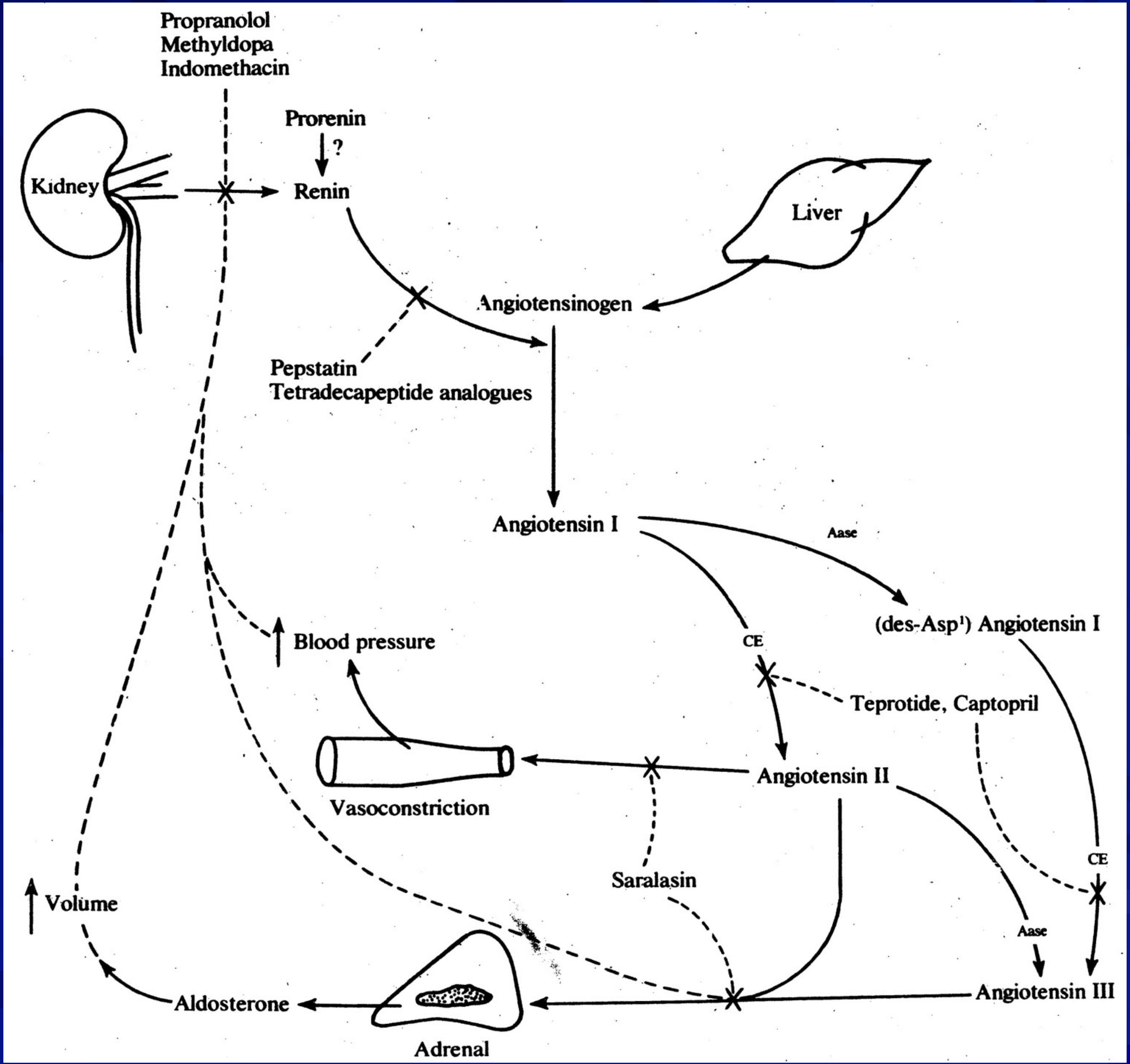
  →renin可以將 Angiotensinogen→Angiotensin I (10個無活性 decapeptide)

  →受到腎臟內皮血管收縮素轉換酵素(ACE)

  → Angiotensin II (8個具有動脈收縮octapeptide,血管收縮,鈉滯留)

  → Angiotensin III

  → Ang II, Ang III→Adrenal→Aldosterone ↑



Agents that inhibit the rennin-angiotensin system and points at which they act. CE=converting enzymes: Aase = aspartylaminopeptidase

一、Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors

(一)Captopril：抑制ACE(又稱Kininase II)→即

- 作用機轉
  - 抑制Angiotensin I水解成Angiotensin II，又會使bradykinin不活性。
  - ∴其作用機轉是：
    - 抑制renin-angiotensin system↓
    - stimulation KalliKrein-Kinin system↑

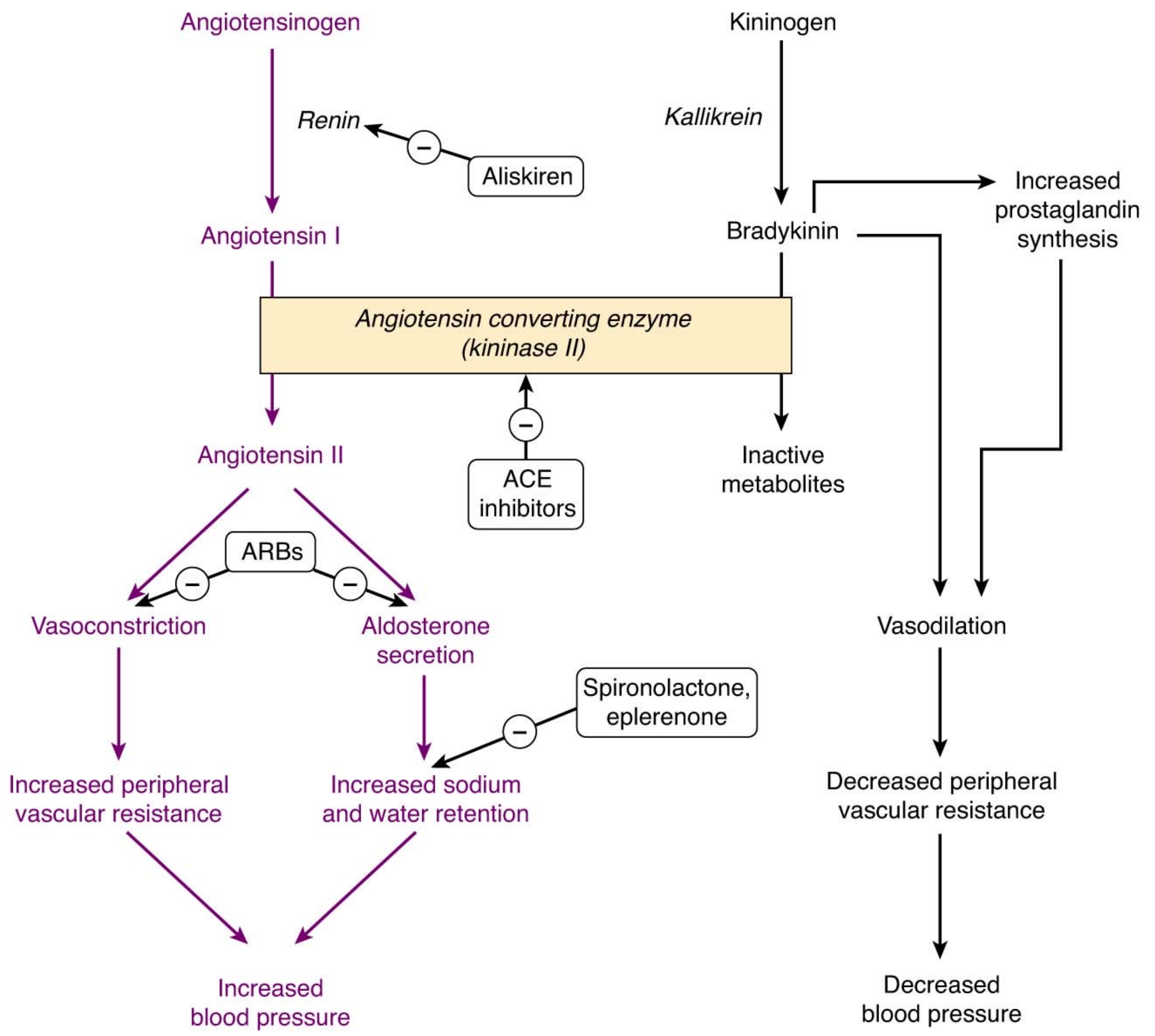


FIGURE 11–5 Sites of action of drugs that interfere with the renin-angiotensin-aldosterone system. ACE, angiotensin-converting enzyme; ARBs, angiotensin receptor blockers.

- Captopril藥理作用：
  - 本品是減少PVR↓，B.P.↓
  - 對C.O、H.R無影響
  - ∴不會引起交感神經↑，可以用在ischemic heart disease.
  - 本品最不會引起reflex tachycardia之原因是baroreceptor downward reset (向下調整)或促進副交感神經活性↑(不會使缺血性心臟病情加重)

- Captopril藥理作用：
  - 本品可用於chronic Kidney disease.(因可穩定腎功能)，也可用於diabetes(即使B.P.沒有高)
  - ∵可以改善腎臟血流動力，由於降低腎絲球流出小動脈的阻力及減少腎絲球內微血管的阻力。
  - ACE inhibitor又可用於heart failure, after myocardial infarction亦有效。
  - 本品最近證明可以減少diabetes病人cardiovascular risk之發生率。
- Pharmacokinetics and dosage
  - captopril half-life 2.2 hr，生物有效利用率65%，每天50-70mg

- Captopril Toxicity：
  - 病人使用利尿劑，限鈉或GI fluid loss，給予本品時會產生severe hypotension.
  - 發生急性腎衰竭(尤其是兩側腎動脈stenosis或單側腎動脈狹窄的病人)
  - hyperKalemia，有時併發哮喘(wheezing)及angioedema.(可能與bradyKinin 及substance P之增加有關，如Enalapril)
  - dry cough：因為抑制converting enzyme，使bradykinin的代謝受阻，而產生咳嗽或血管性水腫(angioedema)的副作用
  - 禁止懷孕第二、三期的婦女使用，因會造成：胎兒低血壓、無尿、腎衰竭，甚至發生畸胎或死亡。

- Captopril Toxicity：
  - 對於腎功能不全者會造成嗜中性白血球減少症(neutropenia)及蛋白尿(proteinuria)
  - 較輕微副作用：味覺改變、過敏性皮膚紅疹、drug fever
  - 與potassium-sparing diuretics併用→hyperkalemia
  - nonsteroidal anti-inflammatory drugs會干擾本品之降血壓效果，因會block bradykinin-mediated vasodilation，此作用一部分受prostaglandin-mediated有關。
  - 本品會產生false positive test for acetone in urine.

- preparations：
  - captopril (capoten) oral：12.5,25,50,100 mg tab.
  - Enalapril (vasotec) oral：2.5,5,10,20 mg tab

    parenteral (Enalaprilat) 1.25 mg/ml i.v.

    - 本品會引起血管神經性水腫angioneurotic edema，與bradykinin及Substance P之增加有關
    - i.v. Enalaprilat (Enalapril為其水解活性代謝物) 用於抑制因 renin 釋放所引起之急性高血壓急救用
  - Lisinopril (Zestril)：降血壓及改善蛋白尿

二、Angiotensin Receptor-Blocking Agents

- 藥理作用及作用機轉
  - Losartan 及Valsartan是第一個上市angiotensin II type I (AT_1) receptor blocker.
  - 本品不影響bradykinin metabolism ，因此比ACE inhibitor更選擇性阻斷angiotensin作用，且完全抑制angiotensin作用。
  - 可用於heart failure及Chronic Kidney disease.
- preparation：
  - Losartan (Cozaar)
    oral：25,50,100 mg tab.
  - Candesartan (Atacand)
    oral：4,8,16,32 mg tab.
  - Valsartan (Diovan)
    oral：40,80,160,320 mg tab.

三、Renin Inhibitor

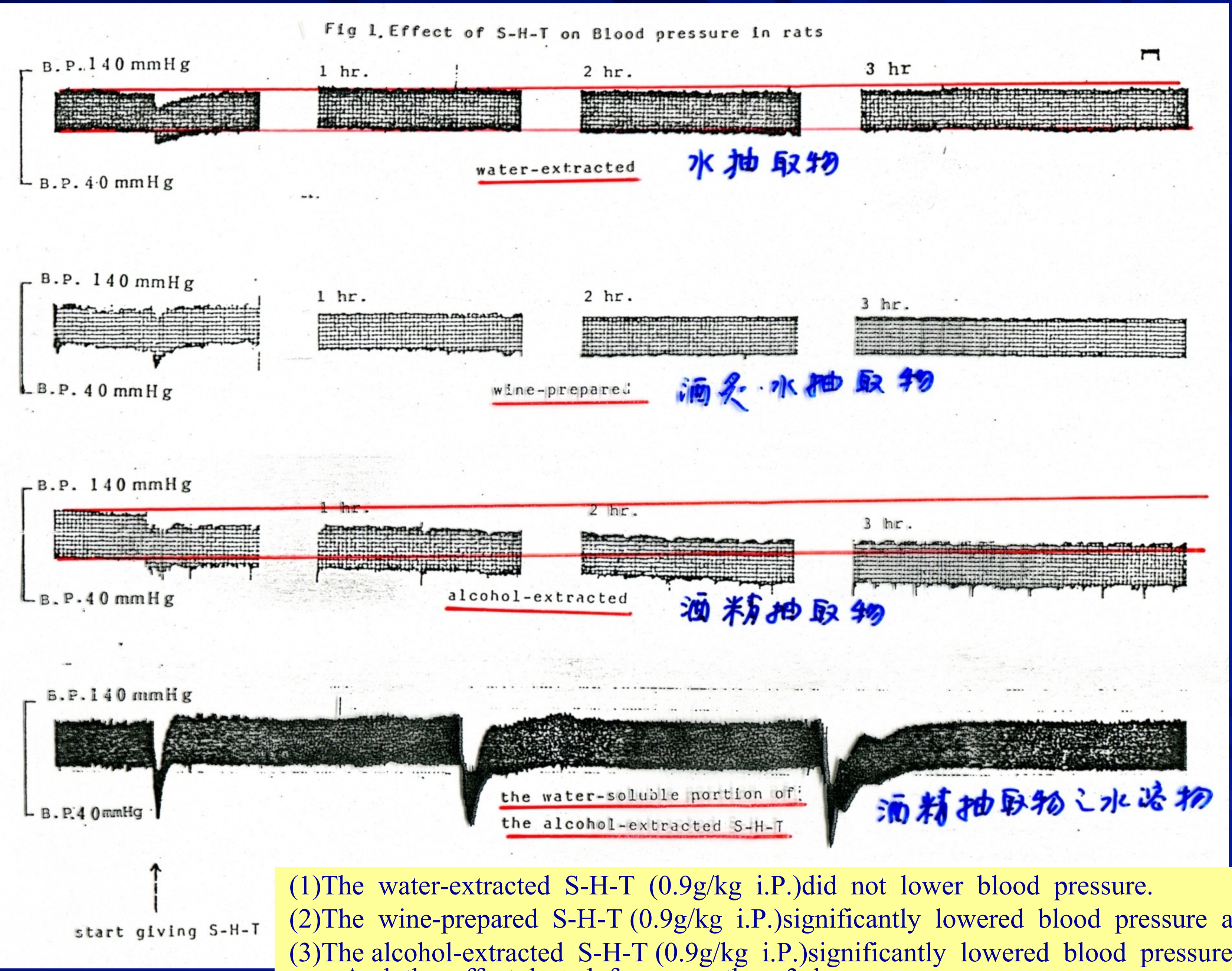
- Aliskirin (Tekturna)
  - oral：150, 300 mg tab.
  - 抑制renin酵素活性
  - 降低angiotensin I and II及aldosterone.
  - Enalaprilate i.v. (ACE inhibitor)用於抑制因renin釋放所引起之急性高血壓，急救用
  - 毒性：
    - hyperkalemia, renal impairment.
    - potential teratogen(畸胎)

V Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitor

- 影響周邊之交感神經(peripheral adrenergic nerve) ，使NE大量↑
→產生一種回饋抑制及抑制 tyrosine hydroxylase 。
→而影響了NE之合成。
- 抑制 MAO ，使DA↑
→產生 false transmitter
→佔據了 NE 之 storage site 。
- 毒性大
  - 肝細胞退化(hepatocellular degeneration)
  - 血液惡性病(blood dyscrasia)
  - 眼萎縮(optic atrophy)
  - 尿滯留(fluid retention)
- 製劑
  - pargyline(Eutonyl) 25~50 mg/day P.O.
  - onset 慢 ，3星期才發生作用。

- 中醫對高血壓的看法
  - (1)如收縮壓190mmHg以上 舒張壓115mmHg以上 (即嚴重性高血壓)

    [只用中醫藥治療無法充分得到降血壓效果]
  - (2)高血壓患者大多是陽實證、陰虛證者較少
  - (3)陽實證用:防風通聖散、葛根湯、黃連解毒湯、三黃瀉心湯、桃仁承氣湯、桂枝茯苓丸、大柴胡湯、柴胡加龍骨牡蠣湯
- 陰虛證用:七物降下湯、八味丸、真武湯
- 中間證用:鈎藤散



(1)The water-extracted S-H-T (0.9g/kg i.P.)did not lower blood pressure.

(2)The wine-prepared S-H-T (0.9g/kg i.P.)significantly lowered blood pressure at about 1 hour.

(3)The alcohol-extracted S-H-T (0.9g/kg i.P.)significantly lowered blood pressure after 30 min. And the effect lasted for more than 3 hours.

- 治療高血壓西藥之副作用
  - Aspirin於低Dose可預防中風，易有胃潰瘍，不可逆抑制COX，且不可與活血化瘀中藥併用。
  - 長期服用利尿劑、血管擴張劑、鈣拮抗劑等之副作用有：電解質不平衡、虛弱、胃腸障礙、肝功能失常、陽萎、月經不規則、視力模糊、男子不能射精。

中藥治療高血壓

1.木防己湯：心下部膨滿、動悸、短氣、口渴、浮腫、尿少者。

2.炙甘草湯：脈結滯、不整脈、伴有便秘者。

3.柴胡加龍骨牡蠣湯：胸內苦悶、不眠、不安者。

4.大柴胡湯：胸脇苦滿、壓痛、便秘、耳鳴者。

5.防風通聖散：肥滿體質、中風者。

6.八味丸：口渴、皮膚枯燥、夜間多尿、下肢浮腫、老人高血壓者。

7.苓桂朮甘湯：頭痛、眩暈、動悸者。

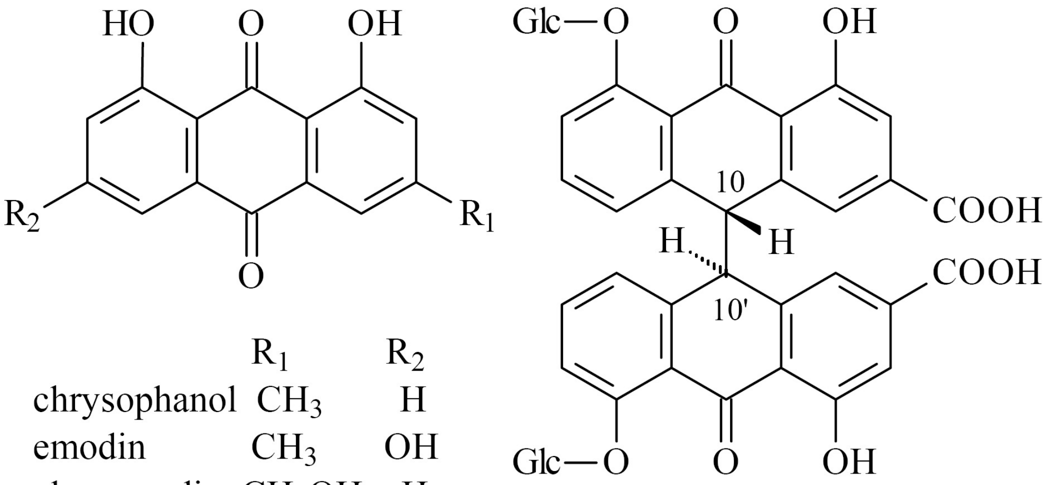
8.三黃瀉心湯：臉紅、上逆、便秘、不眠、不安者。

9.升高血壓中藥：麻黃、巴戟天、肉蓯蓉

10.降血壓中藥：葛根、黃芩、黃連、梔子、天麻、玉竹(降血壓，但升高血糖) 、黃連解毒湯、天麻鈎藤飲

大黃主要有效成分

- 1.游離型蒽醌(Anthraquinone)3.5~5.0%：
  - 大黃酚(chrysophanol)、大黃素(emodin)、大黃素甲醚(physcion) 、蘆薈大黃素(aloe- emodin)、大黃酸(rhein).
- 2.配糖型蒽醌：雙蒽酮苷(Dianthrone glycoside)類有
  - 番瀉苷(sennoside A~F)
- 3.Tannin



	R_1	R_2
chrysophanol	CH_3	H
emodin	CH_3	OH
aloe-emodin	CH_2OH	H
rhein	COOH	H

sennoside A
10-10' *threo*

大黃之藥理作用

- 瀉下作用：
  - 瀉下的有效成分為配糖型蒽醌類(雙蒽酮苷 Dianthrone glycoside)，特別是番瀉苷A(sennoside A)作用強烈，番瀉苷B、C、D也具有較強的瀉下作用。
  - 臨床上用於治療便秘，過去曾一度認為大黃素(emodin)是大黃的主要致瀉成分，現已予否定。游離的蒽醌類衍生物(anthraquinone)如大黃素、大黃酸(rhein)，以前認為是刺激大腸運動，引起瀉下的直接因素。但它在通過消化道時，易被破壞而失效。早年已發現，即使口服100mg大黃素或大黃酸，也無瀉下效力。

- 配糖型蒽醌類(Dianthrone glycoside)中的糖苷本身雖無瀉下效力，但能保護蒽酮苷類dianthrone 在胃內不被水解和氧化而能運輸至大腸。
  - 如 sennoside A在脫去糖苷後，其致瀉活性喪失2/3，如再進一步被氧化，則全部失效。
- 因此，只有配糖型的蒽醌類即雙蒽酮苷(Dianthrone Anthraglycoside)才有致瀉作用。

- 由此可以理解，中醫以大黃用於攻下時，用生大黃而不用制大黃，且不宜久煎。
- 依臨床報告：
  - 服用生大黃1分，其功效相當於熟大黃1錢煎劑。此係熟大黃在炮炙過程中蒽苷(Anthraglycoside)被水解、氧化而失效。
- 根據大黃炮炙前後有效成份的變化顯示
  - 熟大黃中之蒽苷含量減失一半以上。
- 大黃內含有鞣質，因此小劑量大黃不僅不起瀉下作用，且成收斂作用；又服用大黃停藥後，偶亦會出現繼發性便秘。

高血壓論文

1. Studies on the "San-Huang-Hsieh-Hsin-Tang" in the treatment of essential hypertension. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi. (1984)
2. Effects of san-huang-hsieh-hsin-tang on sympathetic activity, plasma renin, and plasma aldosterone. Clin Ther.(1985)

臨床高血壓急救
Treatment of Hypertensive Emergencies

1. Vasodilators
   - Sodium nitroprusside
     parenteral 50 mg/vial
   - Fenoldopam
     parenteral 10 mg/ml for iv infusion
   - Diazoxide (Hyperstat IV)
     parenteral 15 mg/ml ampule
   - Hydralazine (Apresoline)
     parenteral 20 mg/ml for injection

臨床高血壓急救
Treatment of Hypertensive Emergencies

2. β-blockers
   - Labetalol

     parenteral 5 mg/ml for injection
   - Esmolol

     parenteral 10, 250 mg/ml for injection手術中或手術後高血壓之處置

臨床高血壓急救
Treatment of Hypertensive Emergencies

3. Calcium channel blockers
   - Diltiazem

     parenteral 5 mg/ml for injection
   - Nicardipine

     parenteral (Cardene i.v.) 0.1, 2.5 mg/ml for injection

臨床高血壓急救
Treatment of Hypertensive Emergencies

4. Diuretics
   - Furosemide (Lasix)

     parenteral 10 mg/ml for I.M. or I.V. injection

     預防當使用強力Vasodilators引起volume expansion時使用之。